



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.

LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
DAVIS

ERGEBNISSE
DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND
PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES
MENSCHEN UND DER TIERE.

ERGEBNISSE
DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND
PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES
MENSCHEN UND DER TIERE.

BEARBEITET VON

F. CHVOSTEK, WIEN; **G. FÜTTERER**, CHICAGO; **G. HERXHEIMER**, WIESBADEN; **G. JOCHMANN**, BRESLAU; **O. LUBARSCH**, GROSS-LICHTERFELDE; **H. MERKEL**, ERLANGEN; **R. MEYER**, BERLIN; **E. PEIPER**, GREIFSWALD; **C. STERNBERG**, WIEN; **H. TRAUTMANN**, HAMBURG.

HERAUSGEGEBEN VON

O. LUBARSCH

UND

R. OSTERTAG

PROFESSOR IN GR.-LICHTERFELDE BEI BERLIN

PROFESSOR DER HYGIENE AN DER TIER-
ÄRZTLICHEN HOCHSCHULE IN BERLIN.

NEUNTER JAHRGANG. II. ABTEILUNG: 1903.

A. TECHNISCHES UND LITERARISCHES. B. ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.
C. ALLGEMEINE PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE.

MIT 13 TAFELN UND 25 ABBILDUNGEN IM TEXT.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1905.

LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
DAVIS

Digitized by Google

Nachdruck verboten.
Übersetzungen, auch ins Ungarische, vorbehalten.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürz, Würzburg.

Vorwort.

Die II. Abteilung des IX. Jahrgangs enthält eine Reihe von grösseren Abhandlungen, die z. T. zur Vorbereitung für mehrere Artikel des nächsten Jahrganges über die Geschwülste dienen sollen. Mit Rücksicht auf die Bedeutung der darin erörterten Fragen ist ausnahmsweise die Beigabe einer grösseren Anzahl von farbigen und schwarzen Abbildungen gestattet worden, die in vieler Hinsicht zum Verständnis des Textes nicht entbehrt werden konnten. Es soll aber ausdrücklich hier hervorgehoben werden, dass dies nicht zur Regel werden kann.

Gross-Lichterfelde, im Mai 1905.

O. Lubarsch.

Inhalts-Verzeichnis.

	Seite
A. Technisches und Literarisches.	
1. Technik. Von G. Herzheimer, Wiesbaden	1
Literatur	2
Farbetechnik	13
Literatur	13
1. Allgemeine Farbmethoden	21
2. Farbmethoden auf besondere Bestandteile	23
a) Bindegewebsfibrillen	23
b) Elastische Fasern	24
c) Fett	27
d) Amyloid	30
e) Glykogen	31
f) Fibrin	33
g) Schleim	34
h) Hornsubstanzen	36
i) Kalkkörnchen	37
k) Pigmente	37
3. Farbmethoden für besondere Zellen und Gewebe	39
a) Für die Leber	39
b) Knochen etc.	41
c) Nervensystem	43
1. Markscheiden	44
2. Achsenzylinder	46
3. Ganglienzellen	50
4. Neuroglia	52
5. Neurofibrillen	55
6. Vitale Methylenblaumethode	57
d) Blut	59
2. Lehr- und Handbücher, Grundrisse, Atlanten etc. Von O. Lubarsch, Gross-	
Lichterfelde	65
Literatur	65

B. Allgemeine Ätiologie.

1. Ätiologie des Typhus. Von H. Trautmann, Hamburg	88
Literatur	88
Vorkommen der Typhusbazillen und Übertragungsmöglichkeiten	101
Hinsichtlich des Menschen	101
Hinsichtlich der Aussenwelt	107
Methoden zur Auffindung der Typhusbazillen	117
Im Wasser	117
In den Fäces usw.	120
Methoden zur Identifizierung von Reinkulturen	125
Die Differentialdiagnose	127
Die Typhusähnlichen	127
Paratyphusgruppe	128
Die Serodiagnostik	133
2. Über die Ätiologie und pathologische Anatomie des Keuchhustens. Von G. Jochmann, Breslau	144
Literatur	144
Pathologische Anatomie	148
Die Bakteriologie des Keuchhustens	157
Kritische Zusammenfassung	166
3. Tierische Parasiten. Von E. Peiper, Greifswald	182
Trematodes	182
Literatur	182
Cestodes	185
Literatur	185
Allgemeines	189
Toxität	194
Taenia Echinococcus v. Siebold 1858	196
Literatur	196
Verbreitung	202
1. Echinococcus hydatidosus	202
2. Alveolarchinococcus	204
Zur Toxität der Echinokokkenflüssigkeit	205
Aussaat	205
Echinokokken in den einzelnen Organen	206
Nematodes	212
Literatur	212
a) Strongylus intestinalis Bavay 1877	212
b) Filaria	213
Filaria medinensis Velsch 1674	215
Filaria Bancrofti Cobbold 1877	215
Filaria loa Guyot 1778	216
c) Trichocephalus trichiurus Linné 1771	217
d) Trichinella spiralis. Owen 1835	218
Ankylostoma duodenale Dubini 1843	219
Literatur	219
Verbreitung	221
Infektion	223
Entwicklung	225
Symptome	226
Behandlung	226

	Seite
<i>Eustrongylus gigas</i> Rnd. 1802	227
<i>Ascaris lumbricoides</i> L.	227
Literatur	227
Toxische Eigenschaften	230
Diagnose	231
<i>Oxyuris vermicularis</i>	231
Literatur	231
Beziehungen zur Appendicitis	232
Hirudines	234
Literatur	234
Arthropodes	234
Literatur	234
<i>Demodex Folliculorum</i> Simon	236
<i>Ornithodoros mégnini</i> Dugès 1883	237
<i>Histiogaster spermaticus</i> n. sp.	237
<i>Tetranychus telarius</i> russeolus Koch	237
<i>Phthirus inguinalis</i> Redi 1668	237
<i>Dermanyssus gallinae</i> de Geer 1778	238
<i>Latrodectus tredecicus punctatus</i>	238
<i>Sarcopsylla penetrans</i> L. 1758	239
Dipteren	239

C. Allgemeine Pathologische Anatomie und Physiologie.

1. Pathologische Physiologie der Nebennieren. Von F. Chvostek, Wien . . .	243
Literatur	243
2. Über entzündliche und infektiöse Neubildung und pathologische Organisation. Von H. Merkel, Erlangen	290
Literatur	290
3. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes. Von C. Sternberg, Wien . . .	360
(Mit 25 Abbildungen auf den Tafeln I—X.)	
Einleitung	362
A. Normale und pathologische Morphologie des Blutes	363
Literatur	363
I. Rote Blutkörperchen	366
1. Entkernung der Erythroblasten	366
2. Normo- und Megaloblasten	367
3. Polychromatophilie	368
4. Körnige Degeneration	369
II. Weisse Blutkörperchen	370
1. Die verschiedenen Arten von Leukocyten im normalen und pathologischen Blut	370
2. Morphologische Unterschiede zwischen den einzelnen Leukocytenarten	379
III. Histogenese der Blutkörperchen	386
1. Embryonale Entwicklung des Blutes	387
2. Entwicklung der Blutkörperchen im extrauterinen Leben	390
B. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. Einleitung (Zusammengehörigkeit des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates; Status lymphaticus)	402
I. Lokal begrenzte, homologe (lymphatische) Gewebezunahmen	405
1. Leukämie	405

	Seite
Literatur	405
a) Einleitung (Einteilung der Leukämie)	407
b) Gemischtzellige Leukämie	409
Blutbefund	409
Pathologische Anatomie und Histologie	412
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	415
c) Lymphatische Leukämie	422
Einleitung (akute Leukämie)	422
Blutbefund	425
Pathologische Anatomie und Histologie	426
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	428
d) Histogenese und Ätiologie der Leukämie	430
2. Pseudoleukämie	441
Literatur	441
Einleitung	441
Blutbefund	442
Pathologische Anatomie und Histologie	443
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	443
Histogenese und Ätiologie	446
3. Myelom	449
Literatur	449
Einleitung	449
Blutbefund	450
Pathologische Anatomie	451
Pathologische Histologie	452
Histogenese und Ätiologie	453
II. Auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen	456
1. Leukosarkomatose	456
Literatur	456
Einleitung	456
Blutbefund	459
Pathologische Anatomie und Histologie	460
Variationen und Komplikationen	462
Histogenese und Ätiologie	463
Anhang: Chlorom	470
2. Lymphosarkomatose	481
Literatur	481
Einleitung	481
Pathologische Anatomie	482
Pathologische Histologie	487
Blutbefund	488
Histogenese und Ätiologie	489
III. Anhang	491
1. Leukanämie	491
2. Anaemia pseudoleucaemica infantum	496
3. Anaemia splenica	499
4. Achroocytose der Tränen- und Speicheldrüsen	500
5. Eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuber- kulose des lymphatischen Apparates	502
Literatur	502
Einleitung	503
Pathologische Anatomie	503
Pathologische Histologie und Blutbefund	504

	Seite
Histogenese und Ätiologie	508
Anhang: Chronisches Rückfallsieber	512
C. System der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates	512
Tafelerklärung	517
4. Über embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien und ihre Bedeutung für die Pathologie dieser Organe. Von R. Meyer, Berlin . . .	518
(Mit 25 Abbildungen im Text.)	
Literatur	519
Einleitung	532
I. Abnorme Persistenz von Organen und Geweben aus dem Embryonalleben	533
II. Differenzierungshemmung	544
III. Gewebsverirrung = Aberratio	549
Definition. Allgemeines über das Zustandekommen von Versprengung	549
Dysplasie, Metaplasie, Atavismus. Versprengung	553
Dysplastische, metaplastische, atavistische Entstehung der Vaginaldrüsen oder Versprengung als Beispiel der Konkurrenz dieser vier Erklärungsmöglichkeiten einer Gewebsheterotopie	559
A. Aberration genitaler Gewebsarten	563
Einfache Form der Aberration ohne wesentliche Versprengung . . .	564
Aberration genitaler Gewebsarten in die Genitalien mit Versprengung	569
a) Äussere Genitalien, Ovarien	570
b) Genitalkanal und Ligamente	574
Entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen und die Verlagerungshypothesen	574
1. Wolffscher Körper oder Urniere. Entwicklung und Lage . . .	574
2. Urnierengang = Wolffscher Gang	584
3. Müllerscher Gang	585
4. Entwicklung des Müllerschen Ganges zum Genitalkanal . . .	587
5. Über die bei Kindern und Föten nachgewiesenen Fälle von Versprengung genitaler Gewebsarten im Genitalkanal und den Ligamenten und ihre Deutung	588
6. Rückblick auf die Befunde von Versprengungen und auf die Versprengungshypothesen des letzten Kapitels	600
7. Die Bedeutung der genannten Epithelversprengungen für die Pathologie des Genitaltrakts. Adenomyome	601
8. Rückblick auf die Adenomyome	617
B. Aberration extragenitaler Gewebsarten in die Genitalien	623
1. Nebennierenrinde im Genitalsystem	624
2. Hornhaltige Epithelcysten und Knötchen im Lig. latum, Nebenhoden und Samenstrang	631
3. Einfache mesodermale Versprengung. Lipom, Chondrom, Osteom, Rhabdomyom	633
4. Die embryonalen Grundlagen der mesodermalen Mischgeschwülste	641
a) Die Lokalisation dieser Tumoren als Zeugnis ihrer Entstehung	641
b) Der Bau der mesodermalen Mischgeschwülste als Zeugnis für ihre Genese	648
c) Über Befunde von Versprengung mesodermaler Gewebe im Urogenitalgebiet und ihre Bedeutung für die Mischgeschwülste	653
d) Kurze Zusammenfassung über mesodermale Gewebsversprengung und Mischgeschwülste	666

	Seite
5. Teratome und Teratoide	667
a) Das Verhältnis des Teratoms zum Teratoid	667
b) Die Hypothesen der embryonalen Teratomanlagen	670
c) Die Befunde an Embryonen	674
d) Die Lokalisation der Tumoren als Zeugnis für ihre Herkunft	676
e) Der Bau der Teratome als Zeugnis ihrer Genese	680
f) Kurze Übersicht über die Teratomgenese	686
Schlussbemerkungen	696
5. Über Epithelmetaplasie. Von Gustav Fütterer, Chicago	706
Literatur	706
(Mit den Tafeln XI—XIII.)	
Eigene Versuche	722
Übersicht über die vom 6. Dezember 1903 bis zum 2. April 1904 vor- genommenen Versuche	724
Nachtrag	786
Autoren-Register	787
Sach-Register	755

A. TECHNISCHES UND LITERARISCHES.

1. Technik.

Von

G. Herrxheimer, Wiesbaden.

Die folgende Zusammenstellung schliesst sich an die gleich betitelte an, welche Lubarsch im ersten Jahrgang dieser Ergebnisse geboten hat. Seitdem ist das Gebiet der Technik in diesen nicht mehr behandelt worden und so ist denn der Zeitraum 1895—1903 naturgemäss der, welchen ich in den Kreis meiner Technik-Übersicht zog.

Ähnlich wie es Lubarsch damals getan, muss ich von vornherein darauf hinweisen, dass eine vollständige Übersicht über das, was auf dem Gebiet pathologisch-anatomischer und besonders pathologisch-histologischer Technik Neues erschienen ist, in vorliegendem Artikel weder erzielt noch überhaupt erstrebt werden konnte. Ist doch gerade in diesem Zeitraum und auf diesem Gebiete so enorm Viel geleistet worden, dass es nicht angängig wäre, alles hier zusammenzustellen und vor allem, dass es auch jetzt unmöglich geworden ist, alle Neuerungen, besonders die der Färbetechnik selbst zu prüfen. Im wesentlichen aber sollen im folgenden nur diejenigen technischen Neuerungen Darstellung finden, welche Verfasser aus eigener Anschauung kennt. Ferner haben sich in dem von diesem Sammelreferat umspannten Zeitraum auch die kleineren Modifikationen schon früher bekannter oder auch erst in ihm gefundener Methoden gehäuft. Auch auf sie soll im folgenden — so wichtig sie auch oft im einzelnen sind — weniger Rücksicht genommen werden, als auf prinzipielle Neuerungen. Dass nach alledem der Zu-

sammenstellung und Auswahl viel Subjektives anhaftet und anhaften muss, wird bei meinem Thema verständlicher erscheinen als bei anderen.

Auch darin schloss ich mich dem früheren Referate Lubarschs an, dass ich die von ihm gewählte zweckmässige Einteilung in zwei Hauptteile beibehielt.

Teil I umfasst: Sektionstechnik, Instrumente, Fixations-, Entkalkungs- und Einbettungsmethoden.

Teil II umfasst: Die Färbetechnik.

Es wird bei Vergleich beider Teile auffallen, dass viel weniger prinzipiell Neues in den zu Teil I gehörigen Gebieten in den betreffenden Jahren geleistet wurde, dass vielmehr gerade die Färbetechnik einen ungeahnten Aufschwung genommen hat.

Literatur.

1. Apathy, Mitteilungen der zoologischen Station. Neapel 1897. Bd. 12. S. 718.
2. Anburtin, Anatomischer Anzeiger 1897. Bd. 13. Nr. 3.
3. v. Baumgarten, Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen IV. 2. 1903. S. 201.
4. Blum, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1898. Bd. 10. S. 314.
5. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik I. S. 403.
6. Bolton und Harris, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. Bd. 14. S. 620.
7. Dimmer, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1899. Bd. 16. S. 44.
8. Fish, Transact of Amer. micr. Soc. 1897. Bd. 18. pag. 287. Ref. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1898. Bd. 15. S. 69.
9. Fischer, Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasma. Jena 1899. Floyd, s. Parker.
10. Graf, Hosp. bullet. NewYork 1897. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1898. Bd. 9. S. 195.
11. Gutmann, Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 740. Harris, s. Bolton.
12. Heile, Virchows Archiv. 1900. Bd. 160. S. 148.
13. Heidenhain, M., Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1901. Bd. 18. S. 166.
14. Heller, Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch. 6. Tagung. 1903. S. 20.
15. Henneguy, Journ. de l'Anat. Phys. 1891. Bd. 27.
16. Jordan, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1898. Bd. 15. S. 50.
17. Jores, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1896 Bd. 9. S. 134.
18. Kaiserling, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 775 und Virchows Archiv 1897. Bd. 147. S. 396.
19. Klingmüller und Veiel, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. Bd. 14. S. 842.
20. Lee, Lee-Mayer, Grundzüge der mikroskopischen Technik. II. Aufl. Berlin 1901.
21. Lubarsch, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse etc. 1895. Abteil. II. S. 3.
22. Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1903. S. 896.
23. Mann, Verhandl. der anatom. Gesellsch. 1898. 12. Vers. S. 39.
24. Melnikow-Raswedenkow, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1896. S. 49. 1897. S. 121. 1898. S. 299. 1900. S. 151.
25. Derselbe, Zieglers Beiträge 1897. Bd. 21. S. 172.
26. Müller, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. Bd. 14. S. 671.
27. Orth, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 273.
28. Paatsch, Verhandl. Naturf.-Gesellsch. 1894. Wien. 66te Vers. II. 2. S. 25.

29. Parker und Floyd, *Anatom. Anz.* 1895. Bd. 11.
30. Pick, *Gyn. Zentralbl.* 1896. Bd. 20; 1898. Bd. 22.
31. Plecnik, *Zeitschr. f. wissensch. Mikr.* 1902. Bd. 19. S. 328.
32. Ponfick, *Verhandl. der deutsch-pathol. Gesellsch.* 6. Tagung. 1903. S. 4.
33. Puppe, *Vierteljahrsschr. f. ger. Med. und Sanitätswesen.* 1898. Bd. XVII. 2. 3. F.
34. Schaffer, *Zeitschr. f. wissensch. Mikr.* 1902. Bd. 19. S. 308 u. 441.
35. Schmorl, *Untersuchungsmethoden.* Aufl. 2. 1901. S. 17.
36. Simmonds, *Münch. med. Wochenschr.* 1902. S. 634 und *Verhandl. der deutsch-pathol. Gesellsch.* 1903. S. 24.
37. Derselbe, *Virchows Archiv* 1904. Bd. 175. S. 418.
38. Stecksén: *Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen*-Bd. 3. H. 2.
39. Stein, *Deutsch. med. Wochenschr.* 1903. S. 806.
40. Thoma, *Zeitschr. f. wissensch. Mikr.* 1897. Bd. 14. S. 333.
41. v. Tellyesnický, *Archiv für mikroskopische Anatomie.* 1898. Bd. 52 und *Enzyklopädie der mikroskopischen Technik I.* S. 376.
42. Derselbe, *Enzyklopädie der mikroskopischen Technik I.* S. 385.
Veiel, s. Klingmüller.
43. van Walsem, *Virchows Archiv.* 1901. Bd. 163. S. 154.
44. Derselbe, *Virchows Archiv* 1902. Bd. 170 S. 366.
45. Weigert, *Zeitschr. f. wissensch. Mikr.* 1885. Bd. 2, S. 490.
46. Derselbe, *Zeitschr. f. wissensch. Mikr.* 1886. Bd. 3. S. 480.
47. Westenhoeffer, *Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch.* 7. Tagung. 1904. S. 259.
48. Ziegler, *Festschr. f. C. v. Kupffer* 1899.

Die Sektionstechnik hat sich im wesentlichen wenig geändert. In einzelnen Instituten hat sich diese oder jene kleine Abweichung vor allem auch in der Reihenfolge der herauszunehmenden Organe eingebürgert, in den meisten aber steht der Grundstock der alten Virchowschen Vorschrift unerschütterlich fest.

Wenn z. B. Stecksén (38) in einem Artikel in den *Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Tübingen*, herausgegeben von v. Baumgarten, eine Sektionstechnik beschreibt, bei welcher (abgesehen davon, dass der Darm mit seinem Mesenterium entfernt wird) der Darm vor der Niere herausgenommen wird (wie dies auch schon vorher Beneke empfohlen), so entspricht dies einem Usus, welcher wohl ein ziemlich allgemeiner geworden ist und auch schon vorher war.

Einschneidender sind die Versuche im Gegensatz zur Virchowschen Technik die Organe im Zusammenhang unter sich aus dem Körper zu entfernen. Hierauf zielt die von Zenker inaugurierte Sektionsmethode, welche von Heller(14) weiter ausgebaut ist. Auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1903 hielt letzterer einen Vortrag „Über die Notwendigkeit, die meist übliche Sektionstechnik zu ändern“. Er glaubt, dass der Zusammenhang der Erkrankungen oft verloren geht, dass ferner gewisse pathologische Zustände z. B. Pulmonal-Embolien, bei der Virchowschen Sektionstechnik übersehen werden können. Besonders auch wendet sich Heller gegen das Ab-

schneiden des Dünndarms vom Mesenterium. Er nimmt daher sowohl die gesamten Brust- und Halsorgane als auch die Bauch- und Beckenorgane im Zusammenhang heraus.

Über ein ähnliches Thema sprach in der gleichen Versammlung Ponfick (32). Er geht von den Prinzipien aus, die Organe in ihrer gegenseitigen Lage zu erhalten: ganz besonders will er aber auch fremde Beimischungen, wie Luft und Flüssigkeitsansammlungen und die hierdurch bedingten Situsveränderungen fixieren. Er schlägt daher keine Modifikation der gebräuchlichen Sektionstechnik vor, sondern will neben dieser — welche er als „metoptische“ bezeichnet — ein „holoptisches“ Verfahren einführen, welches „alle Teile und zwar in unversehrtem Verband den Blicken zugänglich“ macht. Zu diesem Endziel wendet Ponfick die Gefriermethode zum Zweck des Erstarrens an. Er glaubt: „dass das holoptische Vorgehen neben den Diensten, die es vermöge topographischer Veranschaulichung der Diagnostik leistet, zugleich ein Mittel ist, um durch Aufdeckung ungeahnter Einzeltatsachen den Einblick in pathologisches Geschehen fort und fort zu erweitern“. An Stelle der Gefriermethode, welche lange Zeit in Anspruch nimmt, empfehlen in der jenen Vorträgen folgenden Diskussion Chiari, Orth und Schmorl die Anwendung von Formol. Orth macht gegenüber dem Hellerschen Vorschlag — wohl mit Recht — darauf aufmerksam, dass auch die nach dem Virchowschen Regulativ sich richtenden Sezierenden in besonderen Fällen die Organe einer Höhle im Zusammenhange herausnehmen und dass der Darm nach jener Vorschrift auch nie abgeschnitten wird, bevor nicht das Mesenterium mit seinen Lymphdrüsen und Gefässen untersucht ist. Hauptsache scheint mir auch bei jeder Sektion eine gründliche Inspektion in situ zu sein, nach welcher man im allgemeinen mit der Virchowschen Sektionstechnik vollkommen auskommt, gegebenenfalls aber von dieser abweichend eine grössere Reihe Organe im Zusammenhang herausnehmen muss; Hauptsache ist offenbar, dass der einzelne Fall individuell behandelt wird.

Mit der Sektionstechnik in einem gewissen Zusammenhange steht auch die bei der Obduktion auszuführende bakteriologische Untersuchung des Leichenblutes. Vor allem hat Simmonds (36, 37) an der Hand eines sehr grossen Materiales auf die Wichtigkeit dieser Untersuchung hingewiesen und zwar ganz besonders auch in den Fällen, in welchen erst der Nachweis der Streptokokken im Blut mangels genügender anatomischer Anhaltspunkte die Diagnose der sogenannten kryptogenetischen Sepsis und die Erklärung der klinischen Erscheinungen ermöglicht. Darüber allerdings, wo das Blut abzunehmen ist, herrscht noch Meinungsverschiedenheit. Simmonds entnimmt das Blut dem rechten Ventrikel, andere Autoren dagegen der Armvene.

Von Instrumenten und zwar solchen, welche bei der Sektion selbst in Betracht kommen, wäre das Kraniopron von van Valsem (43, 44) besonders in seiner neuen vereinfachten Form (44) zu erwähnen. Ist der Schädel durchsägt, so springt bei diesem Instrument ein Zahn vor, welcher so vor weiterem Sägen und Verletzen der Dura schützt.

An dieser Stelle soll auch noch kurz von den Apparaten, welche der Histologe zur mikroskopischen Untersuchung mit in erster Linie braucht, nämlich von den Mikrotomen, die Rede sein. Neues Prinzipielles ist an den Celloidin- und Paraffinmikrotomen nicht geändert worden; vielfach allerdings sind kleine Verbesserungen an den Mikrotomen selbst oder zur Schnittstreckung etc. angegeben worden, deren Aufzählung im einzelnen sich hier erübrigt. Anders nun verhält es sich mit den Gefriermikrotomen. Hier hat sich eine prinzipielle Umwandlung vollzogen insofern, als in den letzten Jahren an Stelle des älteren Äther-Gefrier-Mikrotomes der Kohlensäure-Gefrier-Apparat auch in Deutschland immer mehr und mehr getreten ist. Als Prinzip ist dies Mikrotom ja allerdings schon älter und wurde vor allem in Amerika schon länger angewendet, aber bei uns hat es sich jetzt erst Bahn gebrochen, seitdem es in durchaus handlicher Form und preiswert durch Becker (Sartorius) in Göttingen zu beziehen ist. Das ältere Modell dieser Firma ist von Gaylord konstruiert, das neue etwas billigere und handlichere, bei dem vor allem die Messerführung einfach und angenehm ist, ist das Aschoffsche. Ist auch ein solches Mikrotom in seinen Anschaffungskosten teurer als das weit primitivere Äther-Gefrier-Mikrotom z. B. das Jungsche, so ist doch im Betrieb die Kohlensäure ausserordentlich viel billiger als der so sehr teure Äther. Die Kohlensäurebomben sind ja auch überall leicht zu erhalten. Die Vorteile des Kohlensäureapparates vor dem Äther-Mikrotom sind zunächst das weit schnellere und gleichmässige Durchfrieren. Eine mehrfache, je eine Sekunde lange Öffnung des Hebels, welcher die Kohlensäure ausströmen lässt, genügt zu einer festen Durchfrierung des Objektes. Man spart so viel Zeit und Mühe und sodann funktioniert der Apparat absolut sicher, während man beim Äther-Mikrotom nur allzu oft wegen Verstopfung der feinen Röhrchen nicht weiter arbeiten kann. Ein weiterer Vorzug des Aschoff-Beckerschen Mikrotoms ist die weit grössere Ausnutzbarkeit des Messers. Die erstgenannten Vorzüge treten ausser beim gewöhnlichen Arbeiten ganz besonders für jeden in den Vordergrund, der durch seine Tätigkeit in die Lage kommt, während einer Operation Schnelldiagnosen stellen zu müssen. Er kann sich mit Sicherheit auf den Apparat verlassen, die Schnitte fallen fast stets auch vom frisch entnommenen Objekt gut aus, vor allem, wenn man einen Moment wenigstens, das Stück in Formol eingetaucht hat und die

Schnitte in Alkohol auffängt. Deshalb bedeutet die Einführung dieser Mikrotome auch für den Chirurgen eine grosse Hilfe.

Erwähnt werden soll hier noch, dass das früher wohl in seiner Art beste Äther-Gefrier-Mikrotom von Jung in Heidelberg neuerdings ebenfalls in einem Äther-Gefrier-Apparat von Becker einen Rivalen gefunden hat. Dieses Mikrotom — dem oben erwähnten Kohlensäure-Mikrotom in seinem Hauptteile entsprechend — ist fester gebaut, eine Verstopfung wird eher vermieden. Statt des Äthers wird neuerdings auch in ähnlicher Weise, besonders auch von chirurgischer Seite Äthyl-Chlorid verwendet, welches den Nachteil hat, noch teurer zu sein.

Am vorteilhaftesten ist es bekanntlich, die Gefrier-Methode mit einer, wenn auch noch so kurzen, Vorhärtung zu kombinieren. Hier ist nun wohl das Formalin, bzw. Gemische mit ihm, das souveräne Mittel und gerade diese Methodenkombination dürfte in dem letzten Jahrzehnt ausserordentlich an Ausdehnung gewonnen haben. Das Formol oder Formalin — meist eine 10%ige Lösung des käuflichen 40%igen Formaldehyds — ist in dieser Zeit ein wohl allgemein verbreitetes Härtungsmittel geworden, nachdem es erst 1893 durch Blum (4) in die mikroskopische Technik eingeführt worden war. Obwohl es daher schon im Lubarschen Referat (21) behandelt wurde, verdient es hier noch eine besondere Erwähnung, da es heute eine noch weit grössere Rolle spielt als damals. Die Vorzüge des Formalins dürften folgende sein:

1. Es ist billig.
2. Der Gebrauch desselben ist sehr handlich.
3. Es lässt die Wahl, sofort auf dem Gefrier-Mikrotom zu schneiden, oder einzubetten.
4. Es ist besonders beim Nervensystem für alle Methoden als Vorhärtung zu empfehlen.
5. Es konserviert auch Blut gut.
6. Ferner auch in anderen Flüssigkeiten (alkoholischen) lösliche Substanzen wie Fett.
7. Formolhärtungen lassen fast alle Färbungen in schönster Weise erzielen, bei Karminfärbung ist nach Schmorl (35) eine gründliche Wässerung nach dem Formol indiziert,
8. Das Formol härtet sehr schnell, andererseits schadet auch langes Verweilen in ihm im allgemeinen nicht (am besten nicht mehr als einige Wochen).

Nicht verwendbar war Formol bisher (wie auch Lubarsch seiner Zeit erwähnte), wenn Glykogen konserviert und dargestellt werden sollte, doch ist dies nach den neuen Methoden Bests (siehe dort) auch bei

Formolhärtung ermöglicht. Reaktionen auf Amyloid lassen sich nach längerem Verweilen in Formol häufig nicht mehr recht erzielen, doch scheint dies auch bei anderen Fixiermitteln, wenn auch nicht in so hohem Masse, ebenso zu gehen. Für spezielle Dinge, z. B. für Mitosen sind natürlich andere Härtungsmittel vorzuziehen; auch wenn auf Bakterien untersucht werden soll, scheinen bei Alkoholhärtung schönere und sicherere Färbungen zu erzielen zu sein als bei Härtung in Formol. Zu erwähnen ist noch, dass das letztere manchmal bei Blutungen in der Nähe von Knorpeln eine Art Ochronose letzterer bewirkt, welche von Heile (12) auch künstlich erzeugt und als Pseudoochronose bezeichnet wurde. Es ist ganz wichtig dies zu wissen, um etwaige Trugschlüsse zu vermeiden.

Ausserordentlich zahlreich sind auch die inzwischen empfohlenen Gemische, in denen zur Härtung Formol mitverwendet wird. So sind Formolalkoholmischungen z. B. von Parker und Floyd (29) sowie von Fish (8) angegeben worden. Letzterer empfahl auch eine Mischung von:

Müllersche Flüssigkeit	100 Teile
10 % Formol	2 Teile
1 % Osmiumsäure	1 Teil

Am meisten Verbreitung aber dürfte das Gemisch gefunden haben, wie es Orth (27) 1896 angegeben hat, nämlich:

Müllersche Flüssigkeit	100 Teile
Käufliche Formolstammflüssigkeit . .	10 Teile

Diese Mischung ist stets frisch herzustellen.

In ihr härten die Stücke etwa über Nacht im Brutofen vorzüglich durch und können dann nach kurzer Wässerung auf dem Gefrier-Mikrotom geschnitten bzw. eingebettet werden. In Zentralnervensystem findet dieses Gemisch noch besondere Verwendung. Graf (10) hat Formol mit Pikrinsäure kombiniert und hierfür fünf verschiedene Gemische angegeben.

Das käufliche Formol enthält stets Ameisensäure. Nach Ansicht der meisten Autoren schadet diese nichts, da ja saure Fixiermittel besonders gut wirken. Nur Mann (23) neutralisiert das Formol vor dem Gebrauch (mittels Magnesium- oder Natrium-Karbonat) von Tellyesnický (42), hält es andererseits für vorteilhaft zu je 100 ccm des Formols noch 1 ccm konzentrierte Essigsäure hinzuzusetzen.

Während im allgemeinen das Formol und seine Kombinationen zur Härtung vor dem Schneiden verwendet werden, rät Pick (30, 31) bei grosser Eile auf dem Gefrier-Mikrotom frisch zu schneiden, die

Schnitte sodann $\frac{1}{4}$ Minute in die Formollösung einzulegen und in Formolalaunkarmin zu färben.

Da die Ausdrücke Formolaldehyd, Formol und Formalin promiscue gebraucht werden, und der eine, unter 4%iger Lösung dasselbe versteht wie der andere unter 10% (letztere vom käuflichen Formaldehyd aus berechnet), so ist eine heillose Nomenklaturverwirrung eingetreten. Blum (5) schlägt, da die Ausdrücke Formalin und Formol aus der Pharmakopöe verschwunden sind, vor, nur noch den Namen Formaldehydum solutum anzuwenden. Es scheint mir dies zu umständlich und auch der Name Formol zu mundgerecht, um ihn aufzugeben. Auch hat man dann den Nachteil, die käufliche Stammflüssigkeit nicht als Ausgangspunkt für die Prozentberechnungen nehmen zu können. Ich glaube am einfachsten ist es, man reserviert für die käufliche 40%ige Formaldehydlösung die Namen Formalin oder Formol. Die gewöhnlich verwandte Lösung bezeichnet man demnach als 10%igen Formol (= 4%ige Formaldehydlösung).

Unter den sonstigen Härtungsmitteln ist noch das Sublamin zu erwähnen, welches ganz neuerdings Klingmüller und Veiel (19) in 5% Lösung in dest. Wasser) empfohlen haben. Sie rühmen ihm nach, dass es sehr schnell — in $\frac{1}{2}$ bis mehreren Stunden — fixiert, keine Niederschläge erzeugt und sehr leicht erzielbare Färbungen darbietet, weshalb man nur sehr kurz färben soll.

Während die theoretische Wirkung der verschiedenen Fixierungsmittel in ihren Einzelheiten früher völlig unbekannt war, sind seit einer Reihe von Jahren Arbeiten erschienen, welche auch in dieses Dunkel Licht zu verbreiten angefangen haben. So ist die Gerinnung des Eiweisses bei der Fixation und alle hierher gehörenden Momente am genauesten gewürdigt in der grossen Abhandlung von Fischer (9) über „Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas“. Nach ihm müssen die Fixierungsflüssigkeiten leicht sauer sein, weil, da die Gewebe meist alkalisch reagieren, eine Ansäuerung nötig ist. v. Tellyesnický (41) hält Gemische mit Essigsäure am geeignetsten, da letztere gleichzeitig ansäuert (bei saurer Reaktion treten vollkommene Fällungen ein) und eine gewissermassen vorbereitende teilweise Fällung des Eiweisses bewirkt, während die totale dann erst durch das Härtungsmittel selbst erreicht wird. Nach v. Tellyesnický sind nämlich gerade diejenigen Eiweissfällende gute Fixationsmittel, welche nicht gleich eine totale Gerinnung bewirken, sondern die Zellen in den tieferen Schichten zwar rasch abtöten, aber dann erst totale Fällung nach und nach eintreten lassen. Hierdurch werden Schrumpfungen möglichst vermieden. Auf diesen Eigenschaften beruhen die Hauptvorteile der

aus mehreren Flüssigkeiten zusammengesetzten Fixierungsgemische und speziell der mit Essigsäure kombinierten. Derselbe Autor macht auch darauf aufmerksam, dass eine weitere Eigenschaft, welche gute Fixiermittel besitzen müssen, leichte Diffusionsfähigkeit ist, damit sie auch schnell zu den Zellen gelangen können.

Die Fixation und Härtung dient nun aber nicht nur zu mikroskopischen Zwecken, sondern auch zur makroskopischen Aufbewahrung und Demonstration von Organen. Hier war früher Alkohol das souveräne Mittel. Aber auch hier ist ein Wandel eingetreten seit Verwendung des Formols. Blum machte schon darauf aufmerksam, dass nach Formolhärtung und Einlegen in Alkohol der Blutfarbstoff wieder erscheine und so die Präparate ihre natürliche Farbe möglichst erhalten. Die ersten Versuche, diese Eigenschaft zur Konservierung von Demonstrationsobjekten zu verwenden sind schon im Lubarschen Referat erwähnt, und hierauf fussen denn die neueren Konservierungsmethoden mit Erhaltung der natürlichen Farben, welche jetzt wohl überall verbreitet sind und prachtvolle Resultate geben. Es sind dies die von Kaiserling (18), Melnikow-Raswedenkow (24, 25), Pick (30) und Jores (17). Am verbreitetsten dürfte das Kaiserlingsche Verfahren sein. Seine Angaben (zunächst lauteten sie etwas anders) sind folgende (17):

Akt I: Fixieren in

Formol	200 ccm
Wasser	1000 ccm
Kaliumnitrat	15 g
Kaliumacetat	30 g

Mehrere (bis 5) Tage.

Akt II: Einlegen in 80 %igen Alkohol bis die Farbe wieder erschienen ist.

Akt III: Aufheben in einer Mischung von:

Glyzerin	400 ccm
Kaliumacetat	200 g
Wasser	2000 ccm

Melnikow-Raswedenkow legt die Präparate auf mit reinem Formol durchtränkte Watte oder er braucht in Akt I eine Mischung von Formol mit 4 % Natriumacetat und 0,5 % Kaliumchlorat. In Akt II gebraucht er erst 80 %, dann 95 % Alkohol. Zwischen Kaiserling und Melnikow-Raswedenkow ist eine Diskussion über die Priorität der Methode entstanden; die Aufbewahrungsflüssigkeit stammt von Melnikow-Raswedenkow.

Nach Jores verfährt man folgendermassen:

Akt I: 5—10% Formollösung	100 ccm
Kochsalz	1 g
Natriumsulfat	2 g
Magnesiumsulfat	2 g

Hierin härten ein bis mehrere Tage.

Akt II: 95 % Alkohol 24 Stunden.

Akt III: Glycerin und Wasser zu gleichen Teilen.

Pick kombinierte die verschiedenen Methoden und hat eine besonders durch ihre Billigkeit sich auszeichnende Modifikation derselben angegeben. Er benutzt

In Akt I: Dest. Wasser	1000 ccm
Formol	50 ccm
Karlsbader Salz	50 g

In Akt II: 80—85 % Alkohol und

In Akt III: Dest. Wasser	9000 ccm
Glycerin	5400 ccm
Natriumacetat	2700 g

Puppe (33) hat die theoretisch-chemische Seite dieser verschiedenen Methoden geprüft. Er fand, dass die Erhaltung der Blutfarbe nicht auf der Konservierung des Blutfarbstoffes beruhe. In Formol verwandelt sich das Oxyhämoglobin in saures Hämatin um und im Alkohol geht aus diesem das alkalische Hämatin hervor, welches dem Oxyhämoglobin in seiner Farbe so nahe steht, dass hierauf die Erhaltung der natürlichen Farben beruht.

Ganz neuerdings hat Westenhöffer auf der ausserordentlichen Sitzung der deutschen pathologischen Gesellschaft (1904) [47] ein vereinfachtes Verfahren vorgetragen (und vorzügliche Präparate vorgezeigt), sowie eine Modifikation, bei welcher es durch Bindung der Ameisensäure mit Quecksilberoxyd gelingt, auch Harnsäure in Infarkten usw. (was bisher nicht gelang), farbig zu konservieren.

Erwähnt werden soll, dass alle diese Verfahren eine Härtung bieten, welche auch die Präparate zur mikroskopischen Untersuchung noch sehr geeignet macht, wie dies auch z. B. Baumgarten (3) gelegentlich erwähnt.

Auf dem Gebiete der Entkalkungsflüssigkeiten wäre als wichtigste Neuerung nur die Schwefelsäure, von Ziegler (48) eingeführt, zu erwähnen. Sie entkalkt ausserordentlich schnell (durchschnittlich in höchstens 24 Stunden) und lässt später sehr gute Färbungen zu.

Sie scheint somit das beste Entkalkungsmittel darzustellen. Nächst dem steht wohl noch die von Partsch (28) schon 1894 empfohlene 5%ige Trichloressigsäure.

Schaffer (34) kommt allerdings bei einem statistisch sehr genau durchgeführten Vergleich der verschiedenen Entkalkungsverfahren zu dem Resultat, dass die beste Methode folgende ist: „Sorgfältiges Einbetten des gut fixierten Stückes in Celloidin; Übertragen des in 85%igen Alkohol gehärteten Celloidinblockes in Wasser zur Verdrängung des Alkohols und dann auf 12—24 Stunden (grosse Stücke länger) in 3—5%ige wässrige Salpetersäure im Thomaschen (40) Wasserrad.“ Er entkalkt also erst nach der Einbettung. Nachher legt er die Blöcke in Lithion-carbonicum-Lösung, wässert dann gründlich und entwässert in bis zu 85% steigendem Alkohol.

Auch die Einbettungsmedien sind im allgemeinen dieselben geblieben — Celloidin und Paraffin — und ebenso die Art ihrer Anwendung. Die Fälle, in welchen Celloidin und diejenigen, in welchen Paraffin benutzt oder vielmehr mit Vorteil benutzt werden, sind die bekannten geblieben. Nach wie vor hängt im übrigen die Wahl einer dieser Methoden in vielem wohl zumeist von dem Geschmack und der Gewohnheit des Betreffenden ab. Im allgemeinen scheint das Paraffin an Ausdehnung zu Ungunsten des Celloidins gewonnen zu haben. Bei der Paraffinmethode hat Heidenhain (13) als Durchgangsmedium Schwefelkohlenstoff empfohlen; an seine Stelle will besonders bei osmierten Präparaten Plecnik (31) Tetrachlorkohlenstoff setzen, der dem Paraffin zwar eine weniger gute Schneidefähigkeit wie jener verleiht, aber das osmierte Fett nicht lösen soll (und nicht feuergefährlich ist). Das Bedürfnis, diese Einbettungsverfahren für dringliche Fälle bedeutend abzukürzen, hat Lubarsch veranlasst, eine Schnellmethode auszuarbeiten, welche er in seinem 1895er Referat zuerst mitteilte. Da diese für viele Zwecke überaus geeignete Methode nicht die gebührende Beachtung gefunden zu haben scheint, ist neuerdings wieder im Anschluss an eine kurze dieselbe empfehlende Mitteilung von Gutmann (11), von Lubarsch (22), sowie von seinem Schüler Stein (39) auf dieselbe aufmerksam gemacht worden. Das jetzt etwas modifizierte Verfahren ist das folgende: Man legt (in einem weiten Reagensglas) kleine Stücke in 10% Formol (das man 2 mal wechselt) auf 10—15 Minuten, sodann in 90—95% Alkohol (1 mal wechseln) 5—10 Minuten, in absoluten Alkohol (2 mal wechseln) 10 Minuten und zur vollständigen Entwässerung in ganz reines Anilinöl, bis die Stücke durchsichtig sind (10—30 Minuten). Die Stücke werden sodann in 2—3 mal zu wechselndem Xylol 10—20 Minuten lang aufgehellt und kommen in Paraffin auf 10 Minuten bis zu 1 Stunde, um dann eingebettet werden zu können. Alle diese Manipula-

tionen werden im Brutofen bei etwa 50° C vorgenommen. Dies Verfahren, das im ganzen 50 Minuten bis 3 Stunden in Anspruch nimmt, lässt schon recht dünne Schnitte zu und ist hierdurch in manchen Fällen natürlich dem Schneiden auf dem Gefrier-Mikrotom, mit dem es bei Schnelldiagnosen in Konkurrenz tritt, überlegen. Während ich letzterem überall, wo es gut anwendbar ist, den Vorzug gebe (natürlich ist dasselbe ganz besonders empfehlenswert bei Augenblicksdiagnosen) ist das Paraffin-Schnellverfahren Lubarschs ganz besonders wertvoll für kleines Probeoperationsmaterial z. B. Curettements, welche sich auf dem Gefrier-mikrotom nicht schneiden lassen. Es sei übrigens hier bemerkt, dass man auch das Celloidinverfahren, welches ja im allgemeinen eine längere Zeit beansprucht, so abkürzen kann, dass man in 1—2 Tagen zu diagnostischen Zwecken hinreichend gute Schnitte erhält. Ich lege dann kleine Stückchen, z. B. Curettements sofort in absoluten Alkohol unter öfterem Wechseln bis sie entwässert sind, sodann auf 2—3 Stunden in Alkohol-Äther, über Nacht in mittleres Celloidin und stelle schon dann den Block her. Verwendung von Anilinöl würde auch hierbei die Entwässerung beschleunigen. Die Stücke brauchen bei der Celloidineinbettung so wie so nicht so vollständig entwässert zu sein, wie bei der Paraffinmethode.

Für das Aufkleben der Paraffinschnitte bzw. Schnittserien sind die alten Methoden, besonders das sogenannte japanische Verfahren — die Kombination des Festhaftens der Schnitte durch Eiweissglyzerin und Kapillarattraktion (15) — in Anwendung geblieben. Bei der Anfertigung von Schnittserien von Celloidinpräparaten ist die Weigertsche (45, 46) Methode wohl ebenfalls die herrschende geblieben. Hier wäre eine Modifikation derselben von Dimmer (7) zu erwähnen. Er bestreicht die Objektträger mit

16 g Gelatine, gelöst in
300 ccm warmen Wassers,

klebt die Schnitte auf und überzieht mit Kollodium wie Weigert. Bringt man nun die Platte in warmes Wasser, so löst sich die Gelatine. In dem so losgelösten Häutchen sind die Schnitte nur von einer Seite von Kollodium überzogen, so dass die Farbflüssigkeiten mehr Zugang zu den Schnitten haben. Jordan (16) fixiert auch Celloidinschnitte mit Eiweissglyzerin, ein Verfahren, das auch Lee (20) empfiehlt. Fr. Müller (26) klebt auch hiermit Celloidinschnitte auf und verwendet später in Anlehnung an das Auburtinsche (2) Verfahren Alkoholäther, welcher das Celloidin löst und bei dessen Verdunstung sich letzteres als zarte Membran auf dem Objektträger ausbreiten soll. Sodann wird die Platte in 70% Alkohol übertragen usw.

Zu erwähnen wäre nun noch ein neues Einbettungsmittel,

welches von Bolton und Harris (6) empfohlen wird. Sie verwenden ein Gemisch von 5% Agar-Agar und Formol, bringen das Stück Gewebe direkt hier hinein und erhalten es auf einer Temperatur von 60 bis 70° C 1—2 Stunden lang event. länger. Sodann werden Blöcke wie beim Celloidinverfahren hergestellt und diese in 95% Alkohol oder in einer Mischung von Alkohol, Formol und Glycerin gehärtet. Die Erfinder dieser Methode rühmen ihr nach, dass sie das Gewebe möglichst unverändert lasse und betonen ferner ihre Einfachheit und Schnelligkeit. Wenn sie angeben, dass diese Formolagarblöcke sich ebensogut schneiden lassen, wie Celloidinblöcke, so kann ich ihnen hierin nicht ganz beistimmen. Meinen allerdings noch wenigen Versuchen nach schneidet der Block selbst sich zwar ebensogut wie das Celloidin allein. Bei der kurzen Zeitdauer durchtränkt das Gemisch aber die Gewebestücke nicht so vollkommen, dass es gelingt, diese in so feine Schnitte zu zerlegen wie Stücke, die nach mehrtägigem Aufenthalt in Celloidinlösung in diesem gut eingebettet sind. Dünne Glyzeringelatine wurde von Apathy (1) zur Einbettung empfohlen, indem er das Wasser derselben in einem Exsikkator bei der zum Flüssighalten nötigen Temperatur auszieht, sodann Blöcke herstellt und diese in absolutem Alkohol härtet. Ob das Bolton-Harrissche Verfahren den sonstigen Schnellmethoden den Rang ablaufen wird, kann erst die Zukunft, d. h. ausgedehnte Erfahrung lehren, doch glaube ich es kaum.

Teil II.

Färbetechnik.

Literatur.

1. Aguerre, Arch. f. mikr. Anat. 1901. B. 56. S. 509.
2. Akutsu, Virchows Archiv Bd. 168. S. 467.
3. Albrecht, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse etc. Jahrg. VI. 1899.
4. Derselbe, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse etc. Jahrg. VII. 1900/1901.
5. Derselbe, Bollinger Festgabe 1903. S. 115.
6. Allerhand, Neurol. Zentralbl. 1897. Jahrg. 16. S. 727.
7. Altmann, Elementarorganismen 1894. S. 117.
Anderson, s. Langley.
8. Apathy, Mitteilungen der zoologischen Station. Neapel 1897. Bd. 12.
9. Arndt, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1901. Bd. 18. S. 146.
10. Aronson, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890. Nr. 31, 32.
11. Aschoff, Festschrift für Orth 1903. S. 383.
12. Derselbe und Gaylord, Kursus und Atlas der pathologischen Histologie. Wiesbaden. Bergmann 1900.
13. Askanazy, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Bd. 13. S. 369.
14. Barfurth, Arch. f. mikr. Anat. 1885. Bd. 25. S. 260.
15. Benda, Arch. f. Anat. Phys. phys. Abteil. 1900. S. 174.
16. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1900. Bd. 19. S. 786.

17. Benda, Verhandl. d. phys. Gesellsch. Berlin 1900.
18. Derselbe, Verhandl. d. anat. Gesellsch. Bonn 1901. — Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 1025.
19. Derselbe, Virchows Archiv. Bd. 161.
20. Best, Zieglers Beiträge. 1903. Bd. 33. S. 585.
21. Derselbe, Verhandl. deutsch-path. Gesellsch. 1901. S. 108.
22. Bethe, Arch. f. mikr. Anat. 1898. S. 151. — Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1900. Bd. 17. S. 13. — Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 928.
23. Derselbe, Arch. f. mikr. Anat. 1894. Bd. 44. S. 579.
24. Derselbe, Biol. Zentralbl. 1895. Bd. 15.
25. Derselbe, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1900. Bd. 17. S. 13.
26. Derselbe, Anat. Anz. 1896. Bd. 12. S. 438.
27. Bettmann, Münchn. med. Wochenschr. 1901. S. 957.
29. Bielchowsky, Neurol. Zentralbl. 1902. Bd. 21. S. 579.
29. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1903. Bd. 22. S. 997.
30. Birch-Hirschfeld, Festschr. zu E. Wagners 25jähr. Prof.-Jub. Leipzig. 1887.
31. Boehm, a. Kupffer, Sitzungsber. Ges. Morph. Phys. München 1889. Bd. 5. S. 85.
32. Bolton, Journ. Anat. und Physiol. 1898. Vol. 32. S. 247.
33. Derselbe, Journ. Anat. und Physiol. 1899. Vol. 33. S. 292.
34. Browicz, Deutsch. med. Wochenschr. 1897.
35. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 35.
36. Buzzi, Unnas Monatshefte 1889. Bd. 8. S. 149.
37. Derselbe, Unnas Monatshefte 1896. Bd. 23. S. 53.
38. Callum, Mc., Journ. Phys. of Cambridge 1897. Vol. 22. S. 32.
39. Ciechanowski, Anat. Anz. Bd. 21. S. 426. — Przegląd lekarski 1902. Nr. 27.
40. Chilesotti, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Bd. 13. S. 193.
41. Derselbe, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1902. Bd. 19. S. 161.
42. Cox, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1896. Bd. 13. S. 498.
43. Derselbe, Anat. Hefte. Abteil. I. 1898. Bd. 10. S. 98.
44. Daddi, Arch. de biol. it. 1896. Bd. 26. pag. 143.
45. Deetjen, Virchows Archiv. 1901. Bd. 164.
46. Dekhuyzen, Anat. Anz. 1901. Bd. 19.
47. Dogiel, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 35, 37, 38, 41, 42, 44, 56, 59.
48. Derselbe, Zeitsch. f. wissenschaft. Mikr. 1891. Bd. 8.
49. Derselbe, Zeitschr. f. wissenschaft. Zool. 1899. Bd. 56, S. 358.
50. Derselbe, Internat. Mon. Anat. u. Phys. 1892. Bd. 9, 1897. Bd. 14.
51. Derselbe, Arch. f. mikr. Anat. 1890, 1891.
52. Derselbe, Arch. f. mikr. Anat. 1897. Bd. 49. S. 772.
53. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 809.
54. Donati, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. Bd. 14. S. 520.
55. Dreyse und Oppler, Arch. f. Dermatol. 1895. Bd. 30. S. 63.
56. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. 1883. Bd. 6. S. 33.
57. Derselbe, Sauerstoffbed. des Organismus. Berlin 1885.
58. Derselbe, Biol. Zentralbl. 1886. Bd. 6. S. 214.
59. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1886. S. 49.
60. Derselbe und Lazarus, Die Anämie. Spez. Pathol. u. Therap. Nothnagel VIII. H. 1. 1898.
61. Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Herausgeg. von Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert, Berlin-Wien 1903. Urban und Schwarzenberg.
62. Erdheim, Zieglers Beiträge. 1903. Bd. 31. S. 158.
63. Eppinger, Zieglers Beiträge. 1902. Bd. 31.
64. Derselbe, Zieglers Beiträge. 1903. Bd. 33. S. 123.
65. Ernst, Zieglers Beiträge. Bd. 11. S. 243.
66. Derselbe, Arch. f. mikr. Anat. 1896. Bd. 47. S. 669.

67. Fayersztajn, Poln. Arch. f. biol. u. med. Wissensch. Bd. 1. — Neurol. Zentralbl. 1901. Nr. 3.
Fenevessy s. Rosin.
68. Fick, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. S. 987.
69. Fischer, A., Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasma. Jena 1899.
70. Fischer, B., Virchows Archiv 1902. Bd. 170. S. 285.
71. Derselbe, Virchows Archiv 1902. Bd. 170. S. 299.
72. Derselbe, Virchows Archiv 1903. Bd. 172. S. 517.
73. Derselbe, Virchows Archiv 1904. Bd. 176. S. 169.
74. Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Bd. 13. S. 943.
75. Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. Bd. 14. S. 621.
76. Derselbe, Münchner med. Wochenschr. 1902. S. 1785.
77. Frankel, Neurol. Zentralbl. 1903. Jahrg. 22. S. 766.
78. Friedländer-Eberth, Mikroskopische Technik. 6. Aufl. Berlin 1900.
Gaylord s. Aschoff.
79. van Gehuchten, Trav. lab. med. univers. Louvain. 1898. pag. 119. s. auch Lee
in Lee-Mayer. Grundzüge der mikroskopischen Technik. 2. Aufl. S. 357.
80. Giemsa, Bakteriell. Zentralbl. 1902. Bd. 81.
81. van Gieson, NewYork. Med. Journ. 1889.
Gierke s. von Kahliden.
82. Gothard, Compt. rend. d. l. Soc. de Biol. 1898. T. V. pag. 530.
83. Grenacher, Arch. f. mikr. Anat. 1879. Bd. 16. S. 465.
84. Gudden, Neurol. Zentralbl. 1897. Jahrg. 16. S. 24.
85. Hall, Arch. f. Phys. 1896.
86. Handwerck, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1898. S. 177.
87. Harris, Journ. applic. micr. 1900. Bd. 8. Ref. in Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr.
1901. Bd. 18. S. 36.
88. Hauser, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 582.
89. Heinz, Arch. f. mikr. Anat. 1901. Bd. 58. S. 567.
90. Held, Arch. Anat. Phys. anat. Abteil. 1895. S. 396.
91. Derselbe, Arch. Anat. Phys. anat. Abteil. 1897. S. 204.
92. Heller, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1899. Bd. 15. S. 495.
93. Herzheimer, K., Arch. f. mikr. Anat. 1899. Bd. 53. S. 510.
94. Herzheimer, G. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 36.
95. Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1903. S. 87 u. 841.
96. Derselbe, Virchows Archiv. 1903. Bd. 174. S. 130. — Verhandl. d. Deutsch-
pathol. Gesellsch. 1903. S. 258.
97. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 39.
98. Derselbe, Zieglers Beiträge. 1903. Bd. 33. S. 363.
99. Hoyer, Arch. f. mikr. Anat. 1890. Bd. 36. S. 310.
100. v. Jagic, Zieglers Beiträge. 1903. Bd. 33. S. 302.
101. Jamagiva, Virchows Archiv. 1901. Bd. 160. S. 360.
102. Juliusburger, Neurol. Zentralbl. 1897. Jahrg. 16. S. 259.
103. Justus, Virchows Archiv. 1902. Bd. 170. S. 501.
104. Derselbe, Virchows Archiv. 1904. Bd. 176. S. 1.
105. v. Kahliden, (Gierke), Technik der histologischen Untersuchung pathologisch-
anatomischer Präparate. 7. Aufl. Jena 1904.
106. Kaiserling und Orgler, Virchows Archiv. Bd. 167. S. 296.
107. Kaplan, Arch. f. Psychol. 1902. Bd. XXXV. S. 825.
108. Karnsin und Tschernyscheff, Zeitschr. f. wissenschaft. Mikr. 1896. Bd. 13 S. 354.
109. Kischensky, Zieglers Beiträge. 1902. Bd. 32. S. 197.
110. Kockel, Zentralbl. f. allg. Pathol. 1899. Bd. 10. S. 749.
111. Kodis, Arch. f. mikr. Anat. 1902. Bd. 59. S. 211.
112. Kohn, Arch. f. mikr. Anat. 1899. Bd. 53. S. 231 und 1900. Bd. 56. S. 81.

113. Kohn, Anat. Anz. 1899. Bd. 15. S. 393.
114. Derselbe, Prager med. Wochenschr. 1902. Bd. 27. Nr. 27.
115. v. Kossa, Zieglers Beiträge. 1901. Bd. 29. S. 163.
116. Krause, Abhandl. Akad. Wissensch. Berlin. 1899. S. 5.
117. Langhans, Virchows Archiv. 1890. Bd. 120. S. 28.
118. Langley and Anderson, Journ. Phys. Cambridge. 1899. Vol. 24. pag. 31.
119. Laveran, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1900. T. 52. pag. 549.
120. von Lenhossék, Neurol. Zentralbl. 1898. Jahrg. 17. S. 577.
121. Derselbe, Feinerer Bau des Nervensystems. 2. Aufl. Berlin 1894. S. 149.
122. Leutert, Fortschr. d. Med. 1895. Bd. 13. S. 95.
123. Levinson, Russky Wratsch. 1902. Nr. 34.
124. List, Mitteilungen der zoologischen Station. Neapel 1896. Bd. 12. S. 490.
125. Loewit, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1904. S. 537 Anm.
126. Lubarsch, Virchows Archiv. 1894. Bd. 135. S. 149.
127. Derselbe, Ergebnisse etc. (Lubarsch-Ostertag) 1895. I. 2. S. 25.
128. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil II. S. 445.
129. Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Nr. 22.
130. Derselbe, Verhandl. d. Naturf.-Gesellsch. 1895. 67. Vers. Lübeck II. 2. S. 5.
131. Derselbe, Ergebnisse etc. (Lubarsch-Ostertag) 1895. II. S. 598.
132. Luithlen und Sörgo, Neurol. Zentralbl. 1898. Jahrg. 17. S. 640.
133. Mallory, Journ. exper. Med. 1897. Vol. 2. S. 532.
134. Derselbe, Journ. exper. Med. 1900. Vol. 15.
135. Derselbe, Anat. Anz. 1891. Jahrg. 6. S. 375.
136. Mallory and Wright, Pathol. Technique. II Ed. 1901.
137. Manasse, Virchows Archiv. 1896. Bd. 145. S. 113.
138. Marchi, Rev. sperim. d. freniatr. e di Med. leg. 1887. Bd. 10. pag. 208.
139. Marcus, Neurol. Zentralbl. 1895. Jahrg. 14. S. 4. Ref. in Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1896. Bd. 13. S. 241.
140. Mayer, P., Mitteilungen der zoologischen Station. Neapel 1896. Bd. 12. S. 303. — Ref. in Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1896. Bd. 13. S. 38.
141. Derselbe, Mitteilungen der zoologischen Station. Neapel 1896. Bd. 12. S. 326.
142. Derselbe in Lee-Mayer, Grundzüge der mikroskopischen Technik. 2. Aufl. Nachtr. S. 458.
143. Derselbe, Anat. Anz. 1897. Bd. 13. S. 813.
144. Mayer, S., Zeitschr. f. Heilk. 1881. S. 154.
145. Melnikow-Raswedenkow, Zieglers Beiträge. Bd. 26. S. 546.
146. Merk, Arch. f. mikr. Anat. 1900. Bd. 56.
147. Michaelis, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 219.
148. Derselbe, Virchows Archiv. Bd. 164. S. 263.
149. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 183.
150. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 579.
151. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil I. S. 368.
152. Derselbe, Zentralbl. Bact. 1901. Bd. 29. S. 763 und Bd. 30.
153. Derselbe, Virchows Archiv. Bd. 167. S. 153.
154. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 490.
155. Derselbe, Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen. Berlin. Karger 1902.
156. Minervini, Mon. zool. it 1902. Bd. 13. Nr. 10.
157. Derselbe, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1901. Bd. 18. S. 161.
158. Model, Inaug.-Diss. Berlin 1897.
159. Mosse, Arch. f. mikr. Anat. 1902. Bd. 59. S. 401.
160. Mühlmann, Arch. f. mikr. Anat. 1901.
161. Müller, Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903. Bd. 23. S. 296.
162. Nissl, Zentralbl. Nervenheilk. Psych. 1894. Bd. 17. S. 337. — Neurol. Zentralbl. 1894. Bd. 13. S. 781. — Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1895. Bd. 12. S. 79. — Zeitschr. f. wissensch. Mikr. 1896. Bd. 13. S. 237.

163. Nissl, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 945.
164. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 981.
165. Nocht, Zentralbl. Bakteriolog. 1898. Bd. 24. S. 839.
166. Derselbe, Zentralbl. Bakteriolog. 1899. Bd. 25. S. 17 u. 764.
167. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil II. S. 779.
168. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil II. S. 784.
169. Oberndorfer, Zieglers Beiträge. Bd. 31. S. 328.
Oppler, s. Dreysel.
170. Orgler, Virchows Archiv Bd. 167. S. 310.
Derselbe, s. Kaiserling.
171. Orth, Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 421.
172. Pal, Wiener med. Jahrb. 1886. S. 619 u. 1887. S. 589. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1887. Bd. 4. S. 192 u. 1888. Bd. 5. S. 88.
173. Pappenheim, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 798.
174. Derselbe, Virchows Archiv. 1901. Bd. 164. S. 111. Bd. 166. S. 424.
175. Derselbe, Unnas Monatsh. 1901. Bd. 33.
176. Derselbe, Unnas Monatsh. 1904. Bd. 38 und 39.
177. Derselbe, Grundriss der Farbchemie zum Gebrauch bei mikroskopischen Arbeiten
Berlin. Hirschwald 1900.
178. Pecnik, Arch. f. mikr. Anat. 1902. Bd. 60. S. 414.
179. Pilcz, Arbeiten aus dem Institut von Obersteiner. 1895. III.
180. Pollack, Die Färbetechnik des Nervensystems. 2. Aufl. Berlin (Karger) 1898.
181. Pranter, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Bd. 13. S. 292.
182. Quinke, Arch. f. experim. Pathol. 1896. Bd. 37.
183. Ramon y Cajal, Rev. trim. micr. 1896. Vol. I.
184. Derselbe, Rev. trim. micr. 1900. T. V. Fasc. 2, 3. S. 95.
185. Derselbe, Ref. in Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1902. Bd. 19. S. 187.
186. Derselbe, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1903. pag. 1565. — Ref. in Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1904. Bd. 15. S. 122.
187. Reuter, Zentralbl. Bakteriolog. 1901. Bd. 30.
188. Ribbert, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1896. Bd. 7. S. 427. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1898. Bd. 15. S. 93.
189. Rieder, Arch. f. klin. Med. 1897. S. 444.
190. Roethig, Arch. f. mikr. Anat. 1900. Bd. 56. S. 354.
191. Romanowski, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. Deutsch
v. P. Werner. Petersburg 1891.
192. Rosenthal, Verhandl. d. deutsch-pathol. Gesellsch. München 1899. S. 440.
193. Rosin, Deutsche med. Wochenschr. 1896.
194. Derselbe und Fenevessey, Virchows Archiv. 1900. Bd. 162.
195. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1890. Jahrg. 17. S. 600.
196. Ross, Journ. of state med. 1902 Dec. — Lancet 1903. V. I. S. 86.
197. Ruge, Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 204.
198. Sata, Zieglers Beiträge. 1900. Bd. 27. S. 555.
199. Schaffer, Neurol. Zentralbl. 1898. Jahrg. 17. S. 892.
200. Schmaus, Münchner med. Wochenschr. 1897. S. 32.
201. Derselbe, Münchner med. Wochenschr. 1891. S. 147. — Ref. in Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1891. Bd. 8. S. 230.
202. Schmorl, Verhandl. d. Naturf.-Gesellsch. Lübeck 1895. II. 2. S. 13.
203. Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1899. Bd. 10. S. 745.
204. Derselbe, Verhandl. d. Naturf.-Gesellsch. München. 1900. II. 2. S. 21.
205. Derselbe, Pathol.-anat. Untersuchungsmethoden. 2. Aufl. Leipzig. Vogel 1901.
206. Schrötter, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1902. Bd. 13. S. 299.
Schütze, s. Wassermann.
Sorgo, s. Luithlen.

207. Stangl, Wiener klin. Wochenschr. 1901. S. 964.
208. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1902. S. 614. — Verhandl. d. deutsch-pathol. Gesellsch. 1902. S. 250.
209. Starke, Arch. f. Phys. 1895.
210. Stieda, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1894. Bd. 4. S. 321.
211. Storch, Virchows Archiv. 1899. Bd. 157. S. 127.
212. Strähuber, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1901. Bd. 12. S. 422.
213. v. Tiling, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901. Bd. 20. H. 3 u. 4.
214. Török, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1899. Bd. 47.
Tschernyscheff, s. Karusin.
215. Traina, Zieglers Beiträge 1903. Bd. 35. S. 1.
216. Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 8, Nr. 46.
217. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 584.
218. Unna, Monatsh. 1898. Bd. 26.
219. Derselbe, Monatsh. 1895. Bd. 20. S. 365. Ref. in Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1896. Bd. 13. S. 42.
220. Derselbe, Monatsh. 1895. Bd. 20. S. 69.
221. Derselbe, Monatsh. 1902. S. 76.
222. Utchida, Arch. f. Psych. 1901. Bd. 35. S. 205.
223. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 30. Vereinsbeil. S. 178.
— Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 1900.
224. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 6.
225. Derselbe und Schütze, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 7.
226. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 27 u. 1904. S. 694.
227. Wechsberg, Zieglers Beiträge 1901.
228. Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 57. S. 583.
229. Weigert, Zentralbl. f. allg. Pathol. etc. 1893. Bd. 9. S. 289.
230. Derselbe, Anat. Anz. 1890. — Zentrbl. f. allg. Pathol. etc. 1890. S. 729.
231. Derselbe, Abhandl. d. Senckenberg. Frankfurt a./M. 1895. Bd. 19. S. 199.
232. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 1014.
233. Weigert, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. S. 753.
234. Derselbe, Fortschr. d. Med. 1884. S. 190.
235. Derselbe, Fortschr. d. Med. 1885. S. 236.
236. Derselbe, Fortschr. d. Med. 1887. Bd. 5. S. 228.
237. Derselbe, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. 1887. Bd. 4. S. 512.
238. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil III. S. 943.
239. Derselbe, Merkel-Bonnet: Ergebnisse. Bd. V (1896). VI (1897). VII (1898).
240. Wiesel, Virchows Archiv. 1904. Bd. 176. S. 108.
241. v. Willebrand, Münchener med. Wochenschr. 1901.
242. Witt, Färberei. 1890/91. H. 1.
243. Derselbe, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Teil I. S. 313.
244. Wlassak, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organ. 1898. Bd. 6. S. 453.
245. Wolff, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 10.
Wright, s. Mallory.
246. Ziemann, Über Malaria und andere Blutparasiten. Jena 1898.

Nachtrag.

247. Bielchowsky und Pollack, Neurol. Zentralbl. 1904. Nr. 9.
248. Cohn, E., Zieglers Beiträge 1904. Bd. 36. Heft 1.
249. Falckenberg, Zentralbl. f. allg. Path. etc. 1904. Bd. 15. Nr. 16/17.
250. Ramon y Cajal, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904. pag. 368. Ref. in Zentralbl. f. allg. Path. etc. 1904. S. 327.
251. Weigert, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikrosk. 1904. Bd. 21. S. 1.
252. Kopsch, Anat. Anz. 1896. Bd. 11. S. 727.

- 253. Kronthal, Neurol. Zentralbl. 1899. Bd. 18. S. 196.
- 254. Corning, Anat. Anz. 1900. Bd. 17. S. 108.
- 255. Mayer, P., Zeitschr. f. wissensch. Mikr. Bd. 20.
- 256. Teljatnik, Neurol. Zentralbl. 1897. S. 521.
- 257. Helly, Zeitschr. f. wissensch. Mikr. Bd. 20. S. 413.
- 258. Fischler, Zentralbl. f. allg. Path. etc. 1904. Bd. 15. Nr. 22. S. 913.
- 259. Böhm u. Oppel, Taschenb. der mikr. Technik. 5. Aufl. München u. Berlin 1904.
- 260. May und Grünwald, Zentralbl. f. inn. Med. Jahrg. 23. 1902.

So interessant der Färbeprozess als solcher auch ist, so unbekannt sind uns auch heute noch die dabei wirksamen Kräfte. Von altersher bekämpfen sich hier die beiden Richtungen, die chemische und die physikalische, d. h. diejenige, welche in der eigentlichen Vereinigung des Farbstoffes mit dem Gewebe einen Prozess ersterer Art und diejenige, welche in ihm einen der zweiten Art annimmt. Denn dass im übrigen physikalische Kräfte mitwirken müssen, ist unbestreitbar. Mit der Ehrlich'schen Einteilung in basische und saure Farbstoffe und die verschiedene Affinität derselben zu Kern und Protoplasma, mit seinen auf rein chemischen Überlegungen basierenden Blutuntersuchungsmethoden war der chemischen Richtung eine starke Stütze verliehen. Auch Mayer (143) und Benda (15) bekennen sich zu dieser chemischen Auffassung. Auf der anderen Seite ist Fischer (69) in seinem bereits zitierten Buch entschieden für den Färbeakt als einen physikalischen Prozess eingetreten. Pappenheim der in seinem „Grundriss der Farbchemie“ (177) eine ausführliche Übersicht über die verschiedenen Anschauungen und ihre Begründung und Gegengründe gibt, stellt sich im wesentlichen auf den Standpunkt, dass man im Färbeprozess sowohl physikalische wie chemische Vorgänge zu erblicken hat. Seit 1890 steht nun neben der physikalischen und der chemischen Theorie und gewissermassen zwischen ihnen eine dritte Erklärung des Färbeprozesses, welche zwar auf die chemische Seite das Hauptgewicht, aber nicht das alleinige legt. Es ist dies die von N. O. Witt (242, 243) eingeführte Analogie mit den bei der sogenannten starren Lösung massgebenden Prozessen. Diese „Lösungstheorie“ „fasst den Färbeprozess als einen chemischen Vorgang auf und sieht in der gefärbten Substanz eine chemische Verbindung, jedoch nicht nach den molekularen Verhältnissen, sondern nach den schwankenden Verhältnissen genau so, wie sie bei dem Zustandekommen irgendwelcher Lösungen obwalten“ (243). Witt fast also die gefärbte Faser als eine sogenannte starre Lösung des Farbstoffes selbst in der Faser auf. Diese vermittelnde Theorie scheint sich in der technischen wie in der histologischen Farbchemie ausserordentlich viele Anhänger erworben zu haben.

Die histologischen Färbungen bezwecken zweierlei, einmal die Strukturen oder einzelne Bestandteile deutlicher hervorzuheben und so-

dann mikrochemische Reaktionen auf einzelne Bestandteile darzustellen. Letzteres ist allerdings erst in untergeordnetem Grade erreicht und neben den mikrochemischen Farbreaktionen sind auch heute noch fast stets andere Reaktionen, wie Resistenz gegen Säuren, Verdauung u. s. w. zu Hilfe zu nehmen. Bei den meisten Färbungen wird eben nicht nur ein Bestandteil in absolut sicherer Weise und allein gefärbt, sondern wir müssen uns noch damit begnügen, eine Färbung als elektiv anzusehen, wenn sie nach Weigerts Ausspruch, den auch Lubarsch zitiert, Verwechselungen ausschliesst, wenn sich also ausser dem betreffenden Bestandteil keine anderen mitfärben, welche nicht morphologisch leicht von jenem zu trennen sind. Lubarsch zählt zu den Methoden, welche bis 1895 in diesem Sinne als elektive anzusehen waren, z. B. die Unna-Tänzersche Färbung für elastische Fasern, die Weigertsche Markscheiden- und Neurogliafärbungen. Gerade hier hat nun das letzte Jahrzehnt erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Eine ganze Anzahl Methoden können wir jenen von Lubarsch erwähnten jetzt angliedern, welche z. T. sogar überhaupt nur einen Bestandteil in der bezeichnenden Weise färben und somit fast als mikrochemische Reaktionen anzusehen sind. Hierher wären die Fettfärbungen mit Azofarben, eventuell die Bestsche Glykogenmethode, die Mayersche Schleimfärbung und besonders die Weigertsche Färbung auf elastische Fasern — ein geradezu klassisches Beispiel einer strikte elektiven Methode — zu rechnen.

Überblicken wir das ganze Gebiet, so sind die Arbeiten unzählig geworden, welche neue farbtechnische Vorschriften geben. Mögen diese nun prinzipiell Neues bieten oder Modifikationen anderer Methoden darstellen, sie bezwecken vor allem dreierlei. Als Hauptsache nämlich möglichst obige Forderung zu erfüllen, d. h. die einzelnen Gewebsbestandteile möglichst elektiv und distinkt zu färben — als Ideal also echte chemische Farbreaktion —, dann dies in möglichst einfacher, wenigst umständlicher Weise zu erreichen und drittens die grösstmögliche Sicherheit der Färbung zu gewährleisten. Auch an das alte Wort Grenachers (83) dürfte in diesem Zusammenhang zu erinnern sein: „Dass die Färbungen schön sind, ist zwar Nebensache, sicher aber kein Nachteil.“ Während auf manchen, z. B. den oben erwähnten Gebieten, alle diese Ziele als genügend erreicht gelten können, sind bei anderen Methoden einige Postulate erfüllt, andere noch nicht.

Aus der Fülle des hierher Gehörenden sollen die im folgenden zitierten Neuerungen wiederum in drei Gruppen geteilt werden:

1. Allgemeine Farbmethoden.
2. Farbmethoden auf besondere Bestandteile.
3. Farbmethoden für besondere Zellen und Gewebe.

1. Allgemeine Farbmethode.

Als Fundament bleibt hier stets der Ehrlichsche Satz bestehen, dass die basischen Teerfarbstoffe besonders die Kerne, die sauren, das Protoplasma färben. Unter den allgemeinen Kernfarbstoffen sind die synthetischen wieder in den Hintergrund getreten, die beiden natürlichen Farbstoffe Karmin und Hämatoxylin die zu allgemeinen Zwecken wohl überall üblichen. Das Methylenblau, welches ja eine zeitlang auch zur allgemeinen Kernfärbung viel gebraucht wurde, erwies sich vor allem als eine allzu leicht vergängliche Färbung. Das Hämatoxylin hat ausserdem den Vorzug möglichst guter Kombination mit Plasmafarben. Als solche sei vor allen Dingen die von van Gieson (81) erdachte genannt. Nachdem der amerikanische Forscher selbst sie für Neurogliafärbungen eingeführt, wozu sie sich allerdings als wenig geeignet erwies, gebührt Ernst (65) das Verdienst, sie zu allgemeinen Zwecken empfohlen zu haben. Zeigte sie sich auch zur speziellen Unterscheidung zwischen Kolloid und Hyalin in dem Sinne Ernsts als unzureichend, wie dies Lubarsch schon in seinem Referat auseinandersetzte, so hat ihre Verwendung als allgemeine Kernplasmafärbung doch stetig an Verbreitung zugenommen und sie verdient in der Tat als Universalmethode im höchsten Masse empfohlen zu werden. Kann man doch dem, was Lubarsch über die meisten Plasmafärbungen sagt, nur durchaus beistimmen — dass sie nämlich nicht viel mehr zeigen, als gar keine Färbung auch — und dies speziell von dem Eosin, der mit Hämatoxylinkombination gebräuchlichsten Plasmafarbe, behaupten. Hier bedeutet denn die van Giesonsche Methode einen erheblichen Fortschritt. Indem sie zwei Plasmafarben enthält, lässt sie schon viele Gebilde voneinander mit Sicherheit unterscheiden und leitet bei anderen auf den richtigen Weg. Auch ist sie bei einiger Übung ebenso einfach und schnell ausführbar und in der Hand auch des Unerfahrenen noch sicherer als die Anwendung irgend einer einfachen Plasmafarbe.

Allerdings kommt auf die Wahl des kernfärbenden Hämatoxylins dabei sehr viel an. Von den Lösungen dieses Farbstoffes standen uns früher vor allem Hämalan (für welches P. Mayer eine neue Zubereitungsmethode mit Hämatoxylin unter Zusatz von Natriumjodat angegeben hat [255]), Delafieldsches und Ehrlichsches Hämatoxylin zur Verfügung. Seit kurzem nun besitzen wir eine ganz vorzügliche Hämatoxylinlösung, welche nicht genug zum allgemeinen Gebrauch empfohlen werden kann, nämlich das von Weigert (238, 251) s. auch 97 u. 161) angegebene Eisenhämatoxylin. Er kombiniert die Eisenhämatoxylin- und die Hämatoxylin-Lösung direkt, nämlich 1. eine 1% Hämatoxylinlösung in 96% Alkohol und 2. eine Lösung von 4 cem

Liquor ferri sesquichlorati (spezifisches Gewicht der Pharm. Germ.) und 1 ccm Salzsäure in 100 ccm Wasser, welche vor dem Gebrauch zu gleichen Teilen gemischt werden. Diese Lösung, welche Weigert ursprünglich als Modifikation der die Markscheiden färbenden Lösung erdachte, hat als allgemeine Kernfarbe folgende Vorzüge:

1. Die Lösung ist fast sofort benutzbar, da das Hämatoxylin wenig zu oxydieren braucht. Beide Einzellösungen halten sich sehr gut, die Mischung mehrere Tage. Die Farblösung ist also stets in der leichtesten und schnellsten Weise herstellbar.
2. Die Schnitte brauchen nicht lange zu wässern wie bei den übrigen Hämatoxylinlösungen.
3. Die Färbung ist eine sehr scharfe und schöne und ausserordentlich schnelle.
4. Der Zusatz der Salzsäure macht eine Differenzierung überflüssig. Wer eine solche vorzieht, lässt die Salzsäure bei der Herstellung der zweiten Lösung weg und differenziert sodann in Salzsäurealkohol. Das gebrauchsfertige Hämatoxylingemisch ohne Zusatz von Salzsäure hält sich etwas länger.
5. Das Eisenhämatoxylin ermöglicht eine geradezu ideal zu nennende van Gieson-Nachfärbung. Die Farbenunterschiede treten hierbei viel schärfer hervor. Auch kann man die van Gieson-Lösung etwas länger anwenden als bei den sonstigen Hämatoxylinlösungen (bei denen in diesem Falle die Kernfärbung abblasst), statt 10 Sekunden etwa 20—30 Sekunden. Die Kerne sind dann noch sehr gut gefärbt und die Gelb- und Rotfärbung ist eine sehr scharfe und intensive.

Dieses Eisenhämatoxylin mit der van Gieson-Methode ist daher als Universalmethode ganz besonders zu empfehlen.

Unter den Karmin-Lösungen, welche ja in Kombinationen mit den Blaufärbungen auf Kokken, Fibrin, elastische Fasern etc., besonders wichtig sind, dürfte das Orth'sche (171) Lithionkarmin die erste Stelle beanspruchen. Bei Anwendung desselben muss aber, meinen Erfahrungen nach, etwas anders verfahren werden, als es gewöhnlich, z. B. in Schmorls (205) Untersuchungsmethoden, angegeben ist. Zunächst muss Wasser nach der Karminlösung, also vor der Differenzierung in Salzsäurealkohol unbedingt vermieden werden, worauf auch Fischer (71) schon hinwies. Am schönsten werden sodann die Präparate, wenn man sie kurz in der Farbstofflösung (etwa $\frac{1}{2}$ Minute) dagegen sehr lange (12—24 Stunden) im Salzsäurealkohol liegen lässt. Fischer (71) wies mit Recht darauf hin, dass man bei Nachfärbung auf elastische Fasern mittelst der Weigertschen Methode den Salzsäurealkohol ganz weglassen kann, da ja solcher in der Weigertschen Lösung vorhanden

ist. Trotzdem fand ich, dass eine längere Salzsäurebehandlung vorher auch hierbei schönere Bilder gibt.

Für allgemeine Zwecke ist auch eine neue Methode Mallorys (134) geeignet, welche aber weit umständlicher ist. Man färbt bei dieser mit Säurefuchsin vor, sodann in einer 1% Molybdänsäurelösung und zum Schluss in einem Gemisch von Anilinblau, Orange G. und Oxalsäure. Differenziert wird in 95% Alkohol. Zur Härtung muss bei dieser Methode Sublimat oder Zenkersche Lösung verwandt werden. Das Bindegewebe ist bei ihr blau gefärbt, ebenso manche andere Substanzen, einige andere rot, Markscheiden und rote Blutkörperchen gelb. Auch in den einzelnen Farben nehmen die verschiedenen Gewebsbestandteile noch verschiedene Farbnuancen an, so dass sehr bunte Bilder resultieren. Unter den rotgefärbten Dingen gibt Mallory auch elastische Fasern und Fibrin an. Erstere habe ich mittelst dieser Methode nicht gefärbt erhalten oder nur so schwach, dass ihre Farbe durch das Blau des Bindegewebes überdeckt war. Das Fibrin dagegen wird grellrot und hebt sich von dem schön blau gefärbten Bindegewebe so scharf ab, dass geradezu sezessionistische Bilder entstehen. Fibrinöse Pleuritiden oder dergl. eignen sich in dieser Färbung sehr zur Demonstration. Ein Nachteil der Methode ist, dass die Kerne bei ihr nicht gut dargestellt werden. Versuche, noch eine Hämatoxylin- oder Karminfärbung einzuschieben, haben auch kein befriedigendes Resultat ergeben. Sehr geeignet ist diese Methode dagegen, um feinste Bindegewebsfibrillen darzustellen und somit sind wir schon von selbst übergegangen zu

2. Farbmethoden auf besondere Bestandteile.

a) **Bindegewebsfibrillen.** Ihre Darstellung ist oft ausserordentlich wichtig. Sind wir doch zur Erkenntnis gelangt, dass eine Zellform nicht immer massgebend ist für die Auffassung der Zellen als Abkömmlinge von Epithel oder Bindegewebe, und dass auf die Anordnung der Zellen das grösste Gewicht zu legen ist. Während also früher eine glücklichere Zeit meinte mit einer frischen Untersuchung auskommen zu können, bedürfen wir zur Erkennung der Strukturen der feinsten Methoden und so kann denn zur Unterscheidung von Sarkomen und Karzinomen in schwierigen Fällen alles von einer Darstellung der feinsten Bindegewebsfibrillen, d. h. ihrem Vorhandensein oder Fehlen zwischen den einzelnen Zellen abhängen. Hier leistet nun gerade die zuletzt erwähnte Methode Mallorys Vorzügliches. Allerdings muss hierbei im Sublimat bezw. dessen Gemischen gehärtet werden. Sonst, besonders bei Alkoholhärtung, steht uns noch ein etwas älteres Verfahren zur Verfügung, welches ursprünglich von demselben Autor (135), und zwar für Achsenzyylinder angegeben wurde, und welches Ribbert (188) zur Dar-

stellung der Bindegewebsfibrillen modifizierte. Hierbei wird in 10% Phosphormolybdänsäure gebeizt und in folgender Hämatoxylinlösung gefärbt:

10% Phosphormolybdänsäure	10 ccm
Hämatoxylin	1,75 g
Wasser	200 ccm
kristall. Karbolsäure	5 g

Es färben sich die Bindegewebsfasern blau, das übrige Gewebe graugrünlich.

Noch wichtiger und noch häufiger von ausschlaggebender Bedeutung ist es, die

b) elastischen Fasern elektiv zu färben. Es ist dies nicht nur bei Veränderungen, welche diese selbst, z. B. das Gefäßsystem betreffen, nötig, sondern erst eine Darstellung der elastischen Fasern lässt häufig eine richtige Orientierung, z. B. bei Tumoren zu, ein Punkt, auf den auch Fischer (76) hingewiesen hat. Hier ist nun, wie schon anfangs angedeutet, der allergrösste Fortschritt erzielt worden. Lubarsch konnte in seinem Referat die Unna-Tänzersche Methode zur Darstellung der elastischen Fasern mit vollem Recht schon als einen sehr wesentlichen Fortschritt bezeichnen. Gleichzeitig musste er auch Mängel derselben hervorheben. Die Methode nun, welche seit jener Zeit Weigert (229) mitgeteilt hat, ist weit sicherer und einfacher. Da sie bei richtiger Anwendung nur die elastischen Fasern, diese aber prachtvoll scharf darstellt, da sie einfach ist und absolut zuverlässig, so können wir diese Methode direkt als das Ideal einer elektiven Färbung bezeichnen. Ein Erfolg derselben sind denn auch die unzähligen Arbeiten, welche unter ihrer Benutzung über die elastischen Fasern der verschiedenen Organe unter den verschiedensten Bedingungen, von Melnikow-Raswedenkow (145) angefangen, bis Fischer (73) erschienen sind. Ein besseres Beispiel wird es kaum geben, um zu zeigen, wie eine vorzügliche Methode durch Anregung zu wissenschaftlichen Arbeiten auch unsere positiven Kenntnisse mehrt.

Bei der Weigertschen Farbbereitung werden 2 g Fuchsin und 4 g Resorzin mit 200 ccm Wasser gekocht, dann 25 ccm Liquor ferri sesquichlorati zugesetzt und filtriert. Das ganz Besondere liegt nun darin, dass das Filtrat weggegossen, der Niederschlag weiterbehandelt wird. Letzterer wird in 200 ccm 94% Alkohol durch Kochen gelöst, das Filter herausgefischt, nach dem Erkalten filtriert, das Filtrat auf 200 ccm aufgefüllt und 8 ccm Salzsäure zugesetzt. Diese Farblösung, deren Herstellung weit einfacher ist als es der Beschreibung nach der Fall zu sein scheint und die man sich daher am besten selbst bereitet, hält sich auch sehr gut. Es wird zwar geklagt, dass sie nach einiger Zeit schon unbenutzbar werde; ich habe aber mehrere Jahre alte Lö-

sungen noch vorzüglich gefunden. Wenn eine derartige alte Lösung etwas diffus färbt, so kann man durch kurzes Differenzieren in Salzsäurealkohol auch diesen Nachteil überwinden. Nach Weigert färbt man in obiger Lösung 20 Minuten bis 1 Stunde und differenziert dann in absolutem Alkohol. Eventuell kann man auch zunächst kurz in Salzsäurealkohol differenzieren und die Schnitte sodann in den absoluten Alkohol bringen. Fischer (70) legt das grösste Gewicht auf stundenlanges Differenzieren in letzterem, da sich sonst auch manche andere Gebilde mitfärben. Eine Kernfärbung mit Lithionkarmin kombiniert man mit der Weigertschen Elastikafärbung um besten durch Vorfärben mit ersterem.

Vielfach ist dieses Verfahren, seitdem es Weigert 1889 im Anschluss an eine Arbeit Rieders, in der der letztere die ihm von Weigert zur Verfügung gestellte Lösung benutzte, bekannt gab, schon modifiziert worden. Minervini (156, 157) legt die Schnitte nach der Behandlung mit der Weigertschen Farblösung und der Differenzierung in Alkohol, 1 Stunde in 0,5% Chromsäurelösung, damit die elastischen Fasern noch prägnanter von ungefärbtem Grunde hervortreten. Eingreifendere Modifikationen hat Pranter (181) vorgenommen. Er hat ein Resorzinfuchsin dargestellt, welches durch Grübler zu beziehen ist. Für dieses gibt er dann 2 verschiedene Lösungen an und zwar folgende:

- | | |
|------------------------------|------------|
| 1. Resorzinfuchsin | 0,02 g |
| Salpetersäure | 1,00 ccm |
| 70% Alkohol | 100,00 ccm |
| 2. Resorzinfuchsin | 0,20 g |
| Salpetersäure | 3,00 ccm |
| 70% Alkohol | 100,00 ccm |

In ersterer Lösung färbt er 8—24, in letzterer $\frac{1}{4}$ —1 Stunde. Er empfiehlt das erstere Verfahren mehr. In ähnlicher Weise hat Pranter auch die Unna-Tänzersche Methode modifiziert. Nach Fischer soll die Prantersche Modifikation der Weigertschen Lösung dessen Originalvorschrift an Sicherheit nachstehen. Einen Vorteil derselben finden manche darin, dass sie die Schnitte in der Lösung sich selbst überlassen, eventuell bis zum nächsten Tag (bei Anwendung der Lösung 1) stehen lassen können, ohne auch dann eine besondere Differenzierung nötig zu haben. Ein eigenes Urteil über die Prantersche Modifikation besitze ich nicht, da ich die etwas kompliziertere Herstellung der Weigertschen Farbe ihrer langen Haltbarkeit wegen nicht scheue und das Verfahren im übrigen so handlich und sicher ist, dass ich jene Modifikation nicht nötig zu haben glaube. Mayer (142) setzt dem fertigen Weigertschen Gemisch geringe Spuren von Eisenchlorid zu und will

hiermit noch präziser färben bzw. Mitfärbung von Knorpel und Schleim verhindern.

Mit der theoretischen Seite der so interessanten Weigertschen Farblösung haben sich Michaelis (147), Fischer (70) und Pappenheim (176) befasst. Fischer stellte fest, dass aus Eisenchlorid und Resorzin eine Art Beize entsteht, welche die elastischen Fasern der Einwirkung jener Farbstoffe wie Fuchsin, zugänglich macht. Aber die Färbung geschieht auch dann nicht einfach mittelst des Fuchsins, sondern es entsteht aus dem Fuchsin bei der Bereitung ein neuer zur Färbung besonders geeigneter Farbstoff. Fischer versuchte die einzelnen Bestandteile der Lösung wegzulassen, fand aber eben die nach dem Weigertschen Rezept hergestellte als die geeignetste. Diese bezeichnete er dann als „Fuchselin“, indem er die Silbe „el“ für die nach Weigerts Vorschrift hergestellten Lösungen nach dem Farbstoffnamen einschiebt. Er und ebenso Michaelis versuchten dann auch andere Farbstoffe zu benutzen, fanden aber wie Weigert das Fuchsin im allgemeinen am geeignetsten. Nächstdem gab das Vesuv in Fischer die besten Resultate also als „Vesuvelin“. Pappenheim versuchte theoretisch die Färbeprinzipien der Weigertschen und der Unna-Tänzerschen Methode unter einen Hut zu bringen.

Wichtig sind nun auch die Verfahren, elastische Fasern und in demselben Präparat andere Dinge zu färben, so z. B. Tuberkelbazillen. Hier hat Wechsberg (227) empfohlen, zunächst die Bazillen mit Karbolfuchsin, sodann die elastischen Fasern in der Weigertschen Lösung und zum Schluss die Kerne mit Lithionkarmin zu färben. Hierbei heben sich die rotgefärbten Bazillen von den ebenfalls rotgefärbten Kernen schlecht ab. Herxheimer (98) schlug dagegen vor, erst wie gewöhnlich auf elastische Fasern, sodann die Bazillen mit Anilinwassermethylviolett statt mit Karbolfuchsin zu färben. Zwar sind dann Tuberkelbazillen und elastische Fasern blau gefärbt, aber erstere hellblau, letztere blauschwarz, also stets leicht unterscheidbar. Im Gegensatz hierzu ändert Fischer (70) nicht die die Bazillen färbende Lösung, sondern die die elastischen Fasern tingierende. Er empfiehlt, die Kerne mit Hämatoxylin, die Bazillen mit Karbolfuchsin und zum Schluss die elastischen Fasern mit „Vesuvelin“ (siehe oben) zu färben.

Derselbe Autor (72) hat auch ein Verfahren angegeben, um elastische Fasern und Fett gleichzeitig darzustellen. Er benutzt dazu folgende Lösung:

Weigertsche Flüssigkeit für elastische Fasern	74 ccm
Wasser	26 ccm

Hierin kochend gesättigte Lösung von Fettponceau oder Sudan III. Man behandelt Gefrierschnitte mit dieser Lösung etwa eine Stunde und dif-

ferenziert mit einer heiss gesättigten Lösung von Fettponceau in 70% Alkohol, um so die Fettfarbe nicht wieder auszuziehen.

Bei Färbung auf Fibrin und elastische Fasern in demselben Präparat verwendet Fischer (70) zur Darstellung der letzteren „Safranelin“, also Weigertsche Lösung mit Safranin an Stelle des Fuchsin. Man kann auch gut die beiden Weigertschen Verfahren für elastische Fasern und Fibrin kombinieren. Die Färbungen dieser beiden Bestandteile — hellblau und blauschwarz — sind dabei so verschieden, dass sie zu Verwechselungen keinen Anlass geben können. Man muss natürlich bei dieser Kombination die Fibrinfärbung zum Schluss, also nach der elastischen Faserfärbung vornehmen.

Bei diesem Kapitel „elastische Fasern“ ist auch noch ein Verfahren zu erwähnen, dieselben in einer von der Unna-Tänzerschen und der Weigertschen unabhängigen Methode darzustellen, nämlich mittelst des „Kresofuchsin“ nach Roethig (190); doch hat diese keine weitere Verbreitung gefunden und ist der Weigertschen Methode nicht ebenbürtig.

Ebenso sehr wie für die elastischen Fasern haben sich die Methoden erweitert, welche uns zur Verfügung stehen zur Darstellung von

c) Fett. Hier herrschte früher allein die Osmiumsäure. Ihr haften gewisse Mängel an. So hatte schon Altmann (7) dargelegt, dass sie nur ein Reagens für Oleinsäure und Olein, nicht für Palmitin- und Stearinsäure sei. Starke (209) glaubte auch diese letztere darstellen zu können, wenn man die Osmiumschnitte lange Zeit in Alkohol einlegt. Handwerck (86) zeigte, dass dies nicht der Fall ist. Darin aber stimmt er Starke und ebenso Schmaus (200) bei, dass sich das Fett oft erst nach Einlegen in Wasser und Alkohol färbt, also nicht direkt sondern erst indirekt durch die Osmiumsäure reduziert wird. Des weiteren ist das Osmiumsäureverfahren ziemlich umständlich und zudem unsicher. Absoluter Alkohol löst leicht einen Teil des Fettes wieder auf; so sahen Starke und Schmaus Ringkörner an Stelle von Vollkörnern als künstlich erzeugte Trugbilder erscheinen. Hierauf scheinen auch die von Stangl (207) in den Zellen der Langerhansschen Zellinseln des Pankreas gefundenen Fettkörnchen in Form von Ringkörnern zu beruhen. Man nimmt daher auch die Osmierung am besten erst an Gefrierschnitten vor und vermeidet nachher zu starken Alkohol. Am geeignetsten zur Fettfärbung mit Osmiumsäure ist wohl das Verfahren Satas (198) mit doppelter Osmierung. Sata härtet im Flemmingschen Gemisch, wässert und schneidet auf dem Gefriermikrotom. Sodann werden die Schnitte sekundär osmiert durch Einlegen in 1% Osmiumsäure auf etwa 24 Stunden, dann nach gründlichem Wässern in 80% Alkohol übertragen und in Glyzerinleim aufgezogen

oder nach Benzinbehandlung (Xylol löst Fett) in reinen erwärmten Kanadabalsam (nicht Xylolbalsam) eingeschlossen.

Eine andere Methode sekundärer Osmierung nach Härtung des Fettes hat Unna (218) (schon vorher) angegeben. Doch scheint diese Methode auch manches andere ausser Fett zu färben — wie ja Osmiumsäure überhaupt auch andere Elemente, z. B. gerbsäurehaltige, reduziert. So ist den Fettbefunden Unnas (218) in der Hornschicht der Haut z. B. von Török (214) und Merk (146) widersprochen worden und ganz besonders wendet Weidenreich (228) sich gegen die Fettnatur von Eleidin und Pareleidin, indem er annimmt, dass jene die Osmiumsäure-reduktion gebende Substanz kein Fett ist.

So ist die Osmiumsäure nach beiden Seiten nicht allzu zuverlässig und es ist eine grosse Bereicherung der Färbetechnik, dass in den letzten Jahren Azofarbstoffe eingeführt worden sind, welche in einfachster und zuverlässigster Weise zur Fettfärbung verwandt werden. Betonen doch z. B. Rosenthal (192), Sata (198), Kischensky (109) und Fischer (74) ausdrücklich, dass die Fettfärbung mit diesen Farbstoffen sicherer ist und ich kann mich dem auf Grund gerade auf diesem Gebiete ausgedehnter Erfahrungen nur durchaus anschliessen. Zuerst führte Daddi (44) das 1880 von R. Nietzki dargestellte Sudan III 1896 in die histologische Färbetechnik ein. Er, wie kurz darauf Rieder (189) und Sata (198), wandten eine Lösung dieses Farbstoffes in 96 % Alkohol an. Dieser aber zieht einen Teil des Fettes aus und hierauf beruhen wohl Misserfolge im Anfang des neuen Färbemittels. Rosenthal (192) empfahl dann in rationeller Weise, um diesem Übelstand abzuhelpen, die sicher empfehlenswertere Lösung von Sudan III in 70—80 % Alkohol. Später führte L. Michaelis (148, 149) an Stelle des Sudan III das Fettponceau sive Scharlachrot in die histologische Färbetechnik ein. Ein neues Prinzip war dadurch ja nicht gegeben, denn das Fettponceau unterscheidet sich von Sudan III nur durch eine CH_3 -Gruppe, aber meiner Ansicht nach war Michaelis' Suchen nach dem besten Fettfärber jener Gruppe von Farbstoffen doch insofern von Erfolg gekrönt, als mir das Fettponceau infolge seiner dunkleren Färbungsnuance dem Sudan vorzuziehen scheint. Ich stimme hierin Michaelis durchaus bei, während Fischer (74) einen Unterschied zwischen den Lösungen beider Farbstoffe nicht sah. Michaelis hat sich auch mit der theoretischen Seite der Prinzipien, welche bei den Fettfärbungen obwalten, beschäftigt. Er glaubte zunächst (148, 149) den Satz aufstellen zu können, dass nur Azofarbstoffe, welche weder einen Säurencharakter noch eine Basizität verleihende Gruppe enthalten und welche er als „indifferente“ Farbstoffe bezeichnete, Fettfarben seien. Referent (94) hat demgegenüber eingewandt, dass auch andere (z. B.

schwach saure) Farbstoffe Fett färben. Michaelis hat ihm in einer späteren Publikation (150) auch auf Grund eigener Versuche beige stimmt und seine ersten Angaben erheblich modifiziert. Für etwa indizierte Blaufärbung des Fettes empfahl Referent (94) noch das Indophenol. Die Lösungen von Fettponceau und Sudan III verhalten sich also in sämtlichen Punkten gleich, nur färben erstere etwas intensiver und sind somit vorzuziehen, aber auch sie befriedigen noch nicht vollständig. Zu starker Alkohol ist, da er Fett löst, kontraindiziert. Der am besten zu gebrauchende 70—80% Alkohol aber löst jene Farbstoffe nur langsam und relativ wenig. Auch die Färbung muss daher ziemlich lange angewandt werden und fällt nicht allzu intensiv aus. Hierin finden denn einige Vorschläge von etwas modifizierten Lösungen ihre Berechtigung. Zunächst schlug ich (94) auf Grund der oben angeführten Untersuchungen, die Konstitution der Fettfarbstoffe betreffend, alkalisch-alkoholische Lösungen vor. Ich empfahl gesättigte Lösung von Fettponceau in:

Alkohol, absolut.	70,0 ccm
Wasser	10,0 „
10 % Natronlauge	20,0 „

Das alkalische Salz löst sich weit schneller und intensiver. Diese Lösungen sind daher sofort zu gebrauchen und sie färben das Fett schon in 2—3 Minuten sehr intensiv. Allerdings muss dann mit 70% Alkohol differenziert werden, was aber die Spezifität der Fettfärbung dieser Lösung (die von Fischer angezweifelt wurde) nicht herabsetzt.

Ein weiterer Versuch, eine stärkere Farblösung herzustellen, stammt von Fischer (74). Er empfiehlt solche in kochendem Alkohol. Es hat sich eine Diskussion zwischen Fischer (75) und dem Referenten (95) entsponnen, welche Lösung vorzuziehen sei. Beide scheinen eine Verbesserung der einfachen Lösung darzustellen. Bei beiden sind Niederschläge zu vermeiden, so dass ich es nicht recht erklärlich finde, dass Traina (215) beide Lösungen der Niederschläge wegen verwirft und zu den einfachen Lösungen zurückkehrt. Noch stärker färbende Lösungen sind die auf einer Kombination der obigen Vorschläge beruhenden kochend hergestellten alkalisch-alkoholischen Lösungen.

Ein dritter Versuch, ganz konzentrierte Lösungen zu gewinnen, ist neuerdings vom Referenten (95) mitgeteilt worden. Er hatte allerdings Schädigungen der Gewebe durch das Alkali seiner ersten Lösung, wie sie, wenn auch in geringem Masse, Michaelis (151) und Fischer (75) supponierten, in Schnittpräparaten wenigstens nie gesehen — nach Michaelis (151) schwimmen bei Benutzung jener Farblösung von Deckglastrockenpräparaten infolge von Quellung Zellen leicht fort. — Aber auch abgesehen hiervon scheint mir die neue Lösung empfehlens-

werter, weil noch intensiver färbend. Sie ist sehr einfach. Aceton löst Fettponceau (bezw. Sudan III) in besonders grossen Mengen. Es löst aber auch das Fett und muss daher verdünnt werden. Eine Mischung von Aceton und 70 % Alkohol zu gleichen Teilen genügt hierzu. In dieser Mischung ist eine gesättigte Lösung des Fettfarbstoffes herzustellen. Diese färbt dann schon in 1—2 Minuten, worauf man die Schnitte in 70 % Alkohol abspült. Betreffs der Bedeutung der konzentrierteren Lösungen für die Ergebnisse systematischer Fettuntersuchungen sei auf die Arbeit von Erdheim (62) hingewiesen. Ein grosser Vorzug dieser Fettfärbungen mit Azofarbstoffen liegt natürlich auch darin, dass wir zur Orientierung und zur Feststellung der Lage des Fettes in leichtester Weise die beste Kernfärbung, nämlich mittelst Hämatoxylin, mit der Fettfärbung verbinden können. Am schönsten hebt sich das rotgefärbte Fett von den blaugefärbten Kernen ab, wenn man sehr zart mit Hämatoxylin nachfärbt und die Schnitte zur Bläuung der Hämatoxylinfärbung in Lithioncarbonicumlösung (bezw. Ammoniaklösung) abspült. Zur Darstellung kleinerer Mengen Fett ist die Fettfärbung allein ohne Kernfärbung vorzuziehen, da solche Spuren von Fett sonst leicht übersehen werden.

Zur Untersuchung von Fett in Exkreten und Sekreten mischt Rieder (189) eine gesättigte Lösung von Sudan III mit der betreffenden zu untersuchenden Flüssigkeit zu gleichen Teilen und zentrifugiert bzw. sedimentiert dann. Lewinson (123) empfiehlt zum selben Zwecke eine Mischung von zwei Teilen gesättigter Sudanlösung und einem Teil 10 % Formollösung.

Während diese Lösungen der Fettfarbstoffe im allgemeinen nur Fett färben und dieses überaus sicher, hat Referent (96) gezeigt, dass sich manchmal noch eine andere Substanz mit manchen derselben darstellen lässt, nämlich das

d) Amyloid. Hierbei muss man dann allerdings sehr konzentrierte Lösungen verwenden und weit länger färben als auf Fett. Die Färbung der Amyloidsubstanz und des Fettes sind dann nicht nur in Form und Lage, sondern auch in der Farbe selbst so sehr verschieden, dass beide elektive sind und nicht verwechselt werden können. Zudem würde ja z. B. etwas stärkere Differenzierung in Alkohol die Farbe des Amyloids leicht ausziehen, das Fett noch lange gefärbt lassen. Diese Amyloidreaktion ist aber nicht stets anwendbar. Sie scheint oft zu versagen, gelingt sie aber, so gibt sie in Kombination mit Hämatoxylinkernfärbung sehr schöne Bilder, besonders auch bei Amyloid-Fett-Nieren, da sie ja beides darstellt. Im übrigen sind irgendwie nennenswerte Bereicherungen unserer Amyloid-Darstellungsmethoden nicht zu verzeichnen. An Verbreitung hat die auf der Metachromasie mit Anilinfarbstoffen beruhende

Methylviolettfärbung vor allem auch in der Birch-Hirschfeldschen (30) Anwendungsart gewonnen. Vielfach wird bei diesen Färbungen auf den Übergang amyloider Substanz in hyaline hingewiesen und auch auf die färberische Verwandtschaft des Amyloid zum Schleim hat vor allem Lubarsch (130, 131) aufmerksam gemacht.

Ebenso wie beim Amyloid früher die Jodreaktion die einzig bekannte war, aber spätere Methoden unsere Kenntnisse über diese Substanz bereicherten, so ist dies auch der Fall bei

e) **Glykogen**. Fast alle bisher bekannten Methoden, dieses darzustellen, beruhen auf seiner Eigenschaft, sich mit Jod zu bräunen. Da sich das Glykogen in allen wässrigen Flüssigkeiten leicht löst — wenn auch die einzelnen Glykogenarten mit sehr verschiedener Leichtigkeit —, musste hierbei in absolutem Alkohol gehärtet und auch bei der Färbung jede Berührung mit Wasser vermieden werden. Hierauf beruhen die Verfahren von Ehrlich (56) mit Jodgummi und von Barfurth mit Jodglyzerin. Langhans (117) hat ein anderes Verfahren mit Jodlösungen angegeben und ebenso Lubarsch (126, 127) zwei solcher, bei welchen Hämatoxylin gleichzeitig die Kerne und Jod das Amyloid (bei Paraffinschnitten) färbt. Doch bezeichnet der Autor selbst seine Methoden als nicht absolut zuverlässig. Die Weigertsche Fibrinfärbung hat Lubarsch auch zur Glykogendarstellung angewandt und etwas modifiziert, wobei sich das Glykogen auch blauviolett färbt. Aber auch diese Methode ist nicht unbedingt zuverlässig und Lubarsch selbst weist darauf hin, dass sich manche andere Dinge blau mitfärben, die sich vom Glykogen schwer unterscheiden lassen. Neuerdings hat Best (20, 21) eine von den älteren etwas verschiedene Methode mit Jod beschrieben. Ganz besonders aber sind nun hier desselben Autors Verfahren mit Karminlösungen anzuführen, welche, auf ganz anderen Prinzipien beruhend, das Glykogen prachtvoll zur Darstellung bringen (20, 21). Sie befreien uns von allen bisher nötigen Kautelen. Best härtet die Stücke auch in wässrigen Flüssigkeiten, z. B. in Formol. Berührung mit wässrigen Flüssigkeiten braucht auch später nicht ängstlich vermieden zu werden. Die Methode scheint überaus sicher zu sein und fast ganz elektiv zu färben. Lediglich das dritte Postulat ist ihr wohl noch nicht zuzubilligen, das der Einfachheit nämlich. Allerdings ist die Methode selbst weniger umständlich, als die Bereitung der nicht haltbaren Flüssigkeiten. Doch hat der Entdecker derselben selbst die Lösung durch eine Modifikation (20) schon weit einfacher und sicherer gestaltet. Das Verfahren Bests beruht auf folgendem. Er fand, dass man Glykogen mit Karminlösungen, welche mit Lithion carbonicum bereitet sind, zu einer bestimmten Zeit der Fällung färben kann. Letztere wird beschleunigt und konstant gemacht durch Zusatz von Ammonium

chloratum und Kochen. Alkohol bzw. Methylalkohol in einem gewissen Prozentsatz, d. h. bis nahe an der Fällungsgrenze des Karmins zugesetzt, befördert die Färbung. Auf diesen Prinzipien beruht die Herstellung der Farblösung:

Karmin	1,0 g
Ammon. chlor.	2,0 g
Lith. carbon.	0,5 g
Wasser	50,0 ccm

Einmal aufkochen lassen, nach dem

Erkalten dazu setzen

Liquor ammon. caustici	20,0 ccm.
----------------------------------	-----------

Diese Lösung wird im Dunkeln aufbewahrt und färbt Glykogen vom zweiten oder dritten Tage ab einige Tage (im Winter einige Wochen). Zum Gebrauche werden gemischt

von dieser (filtrierten) Lösung	2 Teile
Liqu. ammon. caust.	3 „
Methylalkohol	6 „

und dies (nicht mehr zu filtrierende) Gemisch sofort (da Karminniederschläge bald ausfallen) zum Färben etwa 1 Stunde lang benützt. Es ist dies die schon modifizierte Lösung Bests. Er hatte zunächst (21) eine andere angegeben, welche aber nicht sicher genug war und speziell im Winter im Stich liess. Obige Lösung ist durchaus zuverlässig und somit eine bedeutende Verbesserung. Differenziert werden die Schnitte — Wasser würde die Farbe sofort ausziehen — sodann in:

Methylalkohol	2 Teile
Alcohol absolut.	4 „
Wasser	5 „

Sodann wird entwässert, aufgehell, eingeschlossen wie gewöhnlich. Dieser Färbung auf Glykogen muss eine Kernfärbung mit Hämatoxylin vorangehen; ohne sie gelingt auch jene nicht. Diese Prozeduren sind an in Celloidin eingebetteten Objekten vorzunehmen, da Glykogen im gehärteten und in Celloidin eingebetteten Stück nicht mehr wasserlöslich ist. Die Färbung ist durchaus sicher und sehr schön; sie ist auch elektiv, da nur derbes Bindegewebe rot mitgefärbt wird, ferner vereinzelte Mastzellengranula und das Sekret, sowie teilweise das Protoplasma der Magendrösen. Ersteres ist leicht morphologisch zu unterscheiden und alle diese Dinge geben die Jodreaktion nicht, auch bleibt die Färbung derselben bestehen nach Behandlung mit Speichel und verdünnter Säure, wobei das Glykogen sich bekanntlich löst. Auch Lubarsch (128) erkennt die 'ausserordentlichen Vorzüge

dieser neuen Methode vor allen bis dahin zur Glykogendarstellung bekannten durchaus an.

Während in dem Technikreferat dieser Ergebnisse aus dem Jahre 1895 im Kapitel der Fibrindarstellung eine neue überaus wichtige Methode beschrieben werden konnte, nämlich die Weigertsche (236, 237), ist diese auch heute noch für

f) Fibrin souverän. Schöne Resultate gibt auch noch eine andere Fibrinfärbung, welche 1899 von Kockel (110) veröffentlicht wurde und eine Modifikation der Weigertschen Markscheidenmethode darstellt. Man härtet hierbei beliebig, da alle Prozeduren erst an den Schnitten vorgenommen werden. Diese aber müssen sehr dünn sein, am besten also Paraffineinbettung. Die Schnitte werden in Chromsäure gebeizt, ausgewaschen und in Weigertschem Hämatoxylin gefärbt, sowie zur Bläuung in Alaunlösung gelegt. Differenziert werden sie in Weigertschem Boraxferrixyankalium-Gemisch, wieder in Alaunlösung eingelegt, sodann entwässert, aufgehellt und eingeschlossen. Die Kerne kann man mit Safraninlösung oder Boraxkarmin nachfärben. Das Fibrin ist schwarzblau bis schwarzbraun tingiert. Rote Blutkörperchen (besonders bei Chromsäurehärtung) und Muskeln sind gewöhnlich, hyaline Massen und eventuell noch einige elastische Fasern und Bakterien manchmal braunschwarz mitgefärbt. Um diese Mitfärbung der roten Blutkörperchen zu verhindern, empfiehlt Kockel Einlegung der Schnitte vor der Färbung in Essigsäure, welche aber meinen Erfahrungen nach auch jene nicht stets hintanzuhalten vermag.

Zur Ergänzung der Weigertschen Methode für Fibrin kann das eben beschriebene Verfahren wichtig sein und darauf weist auch Kockel hin; ersetzen kann es jene nicht. Wenn gewöhnlich angegeben wird, dass die Weigertsche Methode bei Chromsäurehärtung versagt und hierin ein Vorteil der Kockelschen Methode zu finden sei, so ist dem zu entgegen, dass Weigert (232) selbst gelehrt hat, seiner Methode auch Schnitte von in Chromsäure gehärteten Objekten zugänglich zu machen. Man muss dann dieselben nur vor der Färbung reduzieren, am besten nach Oxydation. Die Schnitte sind also erst in $\frac{1}{3}\%$ hypermangan-saures Kali etwa 10 Minuten und nach mehrfachem Wässern in eine 5% Oxalsäurelösung einige Stunden einzulegen.

Dass zur Fibrinfärbung das neue Mallorysche (134) Verfahren zur Darstellung von Bindegewebe etc. ebenfalls geeignet ist, ist oben bereits erwähnt. Auch eine andere Methode desselben Autors (135) und zwar zur Kernfärbung soll das Fibrin mit darstellen. Mallory verwendet ein Eisenhämatoxylin und zwar auch mittelst Eisenchlorid, lässt aber die Eisenlösung — im Gegensatz zu Weigert — nicht gleich-

zeitig mit dem Hämatoxylin einwirken, sondern vorher. Er beizt also mit 10% Lösung von Eisenchlorid, färbt sodann in frisch bereiteter wässriger 1% Hämatoxylinlösung und differenziert in einer $\frac{1}{4}$ % Eisenchloridlösung. Die Kerne werden dunkelblau, Fibrin graublau.

Unter den Substanzen, welche sich bei der Weigertschen Fibrinmethode ähnlich wie das Fibrin färben und mit ihm auch morphologisch verwechselt werden können, gehört vor allem auch

g) Schleim. Um so wichtiger also sind zur Unterscheidung wie zur Darstellung auch kleinster Schleimmengen eigene elektive Methoden. Hier dürfte die bereits seit 1890 bekannte Hoyersche (99) mit Thionin ihrer Handlichkeit wegen die verbreitetste geblieben sein. Besonders intensiv hat sich nun seit jener Zeit Mayer (140) mit den Schleimfärbungen beschäftigt und uns dabei Methoden geschenkt, welche an Genauigkeit die Hoyerschen weit übertreffen. Mayer färbt den Schleim mittelst Hämatein- oder Karmin-Lösungen. Er zeigte, dass nur solche Lösungen von Hämatein den Schleim gut färben, welche die zur Bindung nötigen geringen Aluminiummengen enthalten; ein Alaunüberschuss muss vermieden werden, ebenso Zusatz von Säuren. Mayer hat dann hierauf fussend eine den Schleim vorzüglich färbende Lösung angegeben, welche er als „Muchämatein“ bezeichnet. Die Vorschrift zur Bereitung dieser Lösung ist folgende:

Hämatein (mit einigen Tropfen Glycerin verrieben)	0,2 g
Chloraluminium	0,1 g
Glycerin	40 ccm
Wasser	60 ccm.

Für Schleim, welcher stark zum Quellen neigt, empfiehlt er folgende alkoholische Lösung:

Hämatein	0,2 g
Chloraluminium	0,1 g
70 % Alkohol	100 ccm
Salpetersäure	1—2 Tropfen.

Gehärtet wird am besten in Alkohol (im Gegensatz zu Hoyers Färbung, welche am besten bei Sublimathärtung gelingt). Jene Hämateinlösung färbt den Schleim in 5—10 Minuten; es wird sodann in Wasser abgespült, entwässert etc. Die Anwendung der Methode ist also eine denkbar einfache. Nur der Schleim ist gefärbt, nicht die Kerne; diese können mit Karmin rot vorgefärbt werden. Auch für die Schleimfärbung mittelst Karmin hat Mayer eine durchaus zuverlässige Farblösung angegeben. Diese ist folgende:

Karmin	1 g
Chloraluminium	0,5 g
Wasser	2 ccm

über der Flamme 2 Min. erhitzen unter fortwährendem Rühren bis das Gemisch dunkel ist, dann

50 % Alkohol 100 ccm

hinzusetzen, nach 24 Stunden filtrieren.

Vor dem Grbrauch ist diese Stammlösung mit gewöhnlichem Wasser 1:10 zu verdünnen. Man kann auch die doppelte Quantität Chloraluminium verwenden. Der Schleim wird rot gefärbt. Die Kerne kann man mit Hämatoxylin vorfärben. Die Knorpelgrundsubstanz wird auch bei diesen Mayerschen Methoden mitgefärbt.

Unbedeutend ist die Veränderung, welche Harris (87) an der Mayerschen Lösung vorgenommen hat, indem er statt des Hämateins Hämatoxylin verwendet und dieses durch Kochen mit Quecksilberoxyd oxydiert.

Auch mit der Metachromasie der Teerfarben, auf welcher ja die früheren Schleimfärbungen und speziell die Hoyersche beruhen, hat sich Mayer beschäftigt. Er hält hier Bismarckbraun und eventuell noch Safranin für die zur Verwendung geeignetsten. Bei der Safraninfärbung stellt sich der Schleim violett dar, wenn man überfärbte Schnitte in Säurealkohol differenziert oder der Safraninlösung selbst etwas Salzsäure hinzusetzt.

Unter den Schleimfärbungen mit Anilinfarben ist auch noch die von Unna (219) angegebene mittelst polychromen Methylenblaus zu erwähnen, welche gute Resultate gibt. Er hat hierbei nicht weniger als 23 Entfärbungsmittel vorgeschlagen, von welchen einige mehr leisten als andere. Färbt er mit Thionin, so fixiert er mit 10 % Kalium bichromicum-Lösung, doch zieht er die Methylenblaufärbung vor. Das Farbresultat wird bei letzterer ein ähnliches wie bei Hoyers Thioninmethode.

Darauf, dass Schleim Eisen aufnimmt, kann man auch Farbreaktionen aufbauen. So legt Mayer (141) Schnitte in schwache Eisenacetatlösungen und hält sie hierin einige Tage in feuchter Kammer. Den jetzt gelb gewordenen Schleim kann man dann mit Ferrocyankalium und Salzsäure bläuen.

List (124) erreicht das gleiche durch Einlegen der Schnitte $\frac{1}{2}$ Stunde in mit Salzsäure angesäuerte Lösung von Eisenchlorid und Nachbehandlung mit Ferrocyankalium.

Ebenso wie sich der Schleim, wie bereits oben erwähnt, auch mit der Weigertschen Fibrinmethode färbt, so ist es auch mit den

h) Hornsubstanzen der Fall. Hierauf hat vor allem Ernst (66) hingewiesen. Es lässt sich hierbei nach ihm das Horn von anderen mitgefärbten Substanzen dadurch unterscheiden, dass seine Färbung auch nach Differenzierung mit Salzsäurealkohol bestehen bleibt.

Im übrigen färbt sich Horn, z. B. Kankroidperlen, besonders schön mit Pikrinsäure, so dass die van Giesonsche Methode auch hier — natürlich nicht elektiv — sehr geeignet ist. Die dem Horn nahe stehenden Keratohyalinkörnchen färbt Unna (220) mit Hämatoxylin, behandelt die Schnitte dann mit $\frac{1}{2}$ % Kalihpermanganlösung und differenziert in absolutem Alkohol. Die Keratohyalinkörnchen sind dann dunkelblau gefärbt, die Kerne kann man mit Safranin gegenfärben. Unna hat noch eine Reihe ähnlicher Färbemethoden angegeben.

Fick (68) macht darauf aufmerksam, dass bei Färbungen mittelst des von K. Herxheimer (93) in die histologische Färbetechnik eingeführten Kresylechtviolettess sich das Keratohyalin rostfarben färbt. Man benutzt konzentrierte wässrige Lösungen des Farbstoffes (Leonhardt & Comp., Mühlheim a. M.), färbt darin 4 Minuten, wäscht gründlich in Wasser aus, differenziert in 95 % Alkohol, entwässert etc. ganz in derselben Weise, wie es Herxheimer angegeben hat.

Im Gegensatz zum Keratohyalin, welches sich mit Hämatoxylin färbt, tingiert sich Eleidin mit diesem nicht. Dagegen gibt letzteres Fettreaktion, obwohl seine Fettnatur (siehe oben) angezweifelt wird. Eine Reihe von Färbungsmethoden, speziell für Eleidin, stammt von Buzzi (36, 37), so z. B. mit Nigrosin oder mit Kongorot. Zu letzterer Färbung verwendet er eine ganz schwache Lösung (2—3 Tropfen einer 1 % Kongorotlösung einem Schälchen mit Wasser zugesetzt), färbt 2—3 Minuten, spült in Wasser ab, entwässert etc. Schiebt man noch eine Hämatoxylingegenfärbung ein, so ist das Eleidin rot, das Keratohyalin im Gegensatz dazu blau gefärbt. Behandelt man die mit Kongorot gefärbten Schnitte mit schwacher Säure, so wird aus der roten Farbe des Eleidin eine blaue. Das Keratohyalin wird ebenfalls blau und das Eleidin rot dargestellt bei der Methode von Dreysel und Oppler (55). Sie betten in Celloidin ein, schneiden trocken und färben in folgender Lösung:

Karmin	1,0 g
Liquor ammon. caust.	1,0 ccm
Gesättigte wässrige Pikrinsäure . .	1,0 ccm
Wasser	200,0 ccm

Das Ammoniak muss verdunsten.

Nach dem Färben (etwa 1 Minute) wird mit Hämatoxylin nachgefärbt und in Glyzerin untersucht oder erst in $\frac{1}{2}$ % alkoholische Lösung von

Pikrinsäure 1 Minute eingelegt, dann in absoluten Alkohol und nach Xylolbehandlung in Balsam eingeschlossen.

Eine besondere Affinität, sich mit alaunhaltigen Hämatoxylinlösungen zu bläuen, haben bekanntlich die

i) **Kalkkörnchen** und hierauf beruht die schon von Lubarsch im vorigen Referat erwähnte aus dem Jahre 1895 stammende sehr exakte Kalkfärbung von Leutert (122) mit Hämatoxylinlösung und Safranin.

Neuerdings hat von Kossa (115) eine sehr präzise Methode zum Nachweis des phosphorsauren Kalkes mit Silberimprägnation angegeben. Die Schnitte des beliebig gehärteten (ausser in den kalklösenden chromsäurehaltigen Fixationsmitteln) Materials werden bei hellem Tageslicht in eine 1—5% Lösung von Argentum nitr. 5 Minuten bis etwa 1 Stunde eingelegt. Es bildet sich hierbei phosphorsaures Silber und dies wird (am Licht) reduziert. Die Schnitte werden gewässert, dann zur Entfernung des überschüssigen Argentum nitr. in 5% Lösung von unterschwefligsaurem Natron abgespült, nochmals gründlich gewässert, entwässert etc. Die geringsten Mengen Kalk sind schwarz dargestellt. Auf Kerne kann man mit Alaunkarmin vor- oder mit Safranin nachfärben.

k) **Pigmente.** Unter ihnen spielen bekanntlich die eisenhaltigen „Hämosiderine“ eine Hauptrolle. Für den Eisennachweis stehen uns die alten Methoden mit Ferrocyankalium besonders in Kombination mit einer Kernfärbung mittelst Lithionkarmin, z. B. nach Stieda (210), zur Verfügung. Auf der anderen Seite sind zahlreiche Methoden bekannt, das Eisen mittelst Schwefelammonium zu schwärzen. So eine von Quincke (182). Er legt Schnitte von in Alkohol gehärteten Stücken 5 Minuten bis 1 Stunde in mässig alte gelbe Lösung von Schwefelammonium, spült ganz kurz in Wasser ab und untersucht in eventuell etwas schwefelammoniumhaltigem Glyzerin oder entwässert etc. und schliesst in Balsam ein. Die Kerne kann man auch hier mit Karmin vorfärben. Zu bemerken ist, dass Silber, Blei und Quecksilber mit Schwefelammonium eine ähnliche Reaktion geben.

Die genaueste Methode, Spuren von Eisen nachzuweisen, dürfte das kombinierte Verfahren von Hall (85) aus dem Jahre 1896 sein. Da bei Alkoholhärtung etwas Eisen ausgezogen wird, fixiert er zunächst in schwefelammoniumhaltigem Alkohol, wodurch das Eisen in das unlösliche $FE(OH)_2$ übergeführt wird, und zwar wählt er

für Leber, Milz etc.:

Schwefelammonium	30,0
Alcohol absolut.	70,0

für den Darm:

Schwefelammonium	5,0
Alcohol absolut.	70,0
Wasser	25,0

Es wird sodann in steigendem Alkohol nachgehärtet, in Paraffin eingebettet etc. Die Schnitte werden mit Schwefelammonium behandelt oder auf 20 Minuten in:

Ferrocyankalium	1,5 g
Salzsäure	0,5 ccm
Wasser	100,0 ccm

einggelegt, in Wasser abgespült etc. Eventuell wird auf Kerne mit Lithionkarmin vorgefärbt.

Neuerdings untersuchte Falckenberg (249) den Einfluss der Härtung auf die Eisendarstellung. Er fand Alkohol am geeignetsten, Formol, Formol-Müllersche und Zenkersche Flüssigkeit dagegen ungeeignet. Einlegen der in Alkohol gehärteten Präparate in Formol (um sie auf dem Gefriermikrotom schneiden zu können) schadet nichts. Falckenberg legt die Schnitte in 1% wässrige Salzsäure, der auf je 25 ccm 8—10 Tropfen 2% Ferrocyankalium-Lösung zugesetzt sind, auf $\frac{1}{2}$ —1 Stunde; sodann wäscht er die Schnitte mehrfach in Wasser bis zu 2 Stunden und färbt 24 Stunden lang in Alaunkarmin nach.

Unter den Pigmenten spielen neuerdings auch die fetthaltigen eine grössere Rolle, welche mit dem Namen „Lipochrome“ belegt werden. Am bekanntesten ist das hierher gehörige Fett der Ganglienzellen, welches Pilcz (179) zuerst als solches vermutete und das dann von Rosin (193, 194) sicher als fetthaltig nachgewiesen und von Mühlmann (160) und Utchida (222) ebenfalls des genaueren untersucht wurde. Ferner finden sich fetthaltige Pigmente in den Samenblasenepithelien (von Akutsu [2] und Oberndorfer [169] untersucht) und in den Luteinzellen. Weiter gehören hierher die Pigmente der sog. braunen Atrophie des Herzmuskels, der Leber, Niere, Nebenniere etc., deren Fettnatur Lubarsch (129) festgestellt hat. Der Name „Lipochrome“ ist allerdings nach Mühlmann (160) und besonders nach Lubarsch (129) nicht richtig, da jene Substanzen die den eigentlichen Lipochromen (einer besonders in der Botanik üblichen Bezeichnung) eigenen Reaktionen besonders mit Jodjodkalium nicht geben. Lubarsch bezeichnet diese Pigmente als „Abnutzungspigmente“. Er fand sie fetthaltig; geben sie doch sowohl Osmiumsäurereaktion, wie Färbungen mit Fettponceau und Sudan III. Dass es sich hier nicht um reines Fett, sondern um ein fetthaltiges Pigment handelt, erkennt man daraus, dass dieselben Gebilde im ungefärbten bzw. nur mit Kern-

färbemitteln behandelten Schnitte die Pigmentierung aufweisen, ferner dass sie sich mit den Fettfärbemitteln gewöhnlich weniger intensiv färben als die reinen Fette.

Zum Schlusse dieses Abschnittes sollen noch einige chemische Bestandteile erwähnt werden, für deren Nachweis bestimmte Reagentien verwendbar sind. Manche hierher gehörenden Substanzen sind im vorhergehenden schon erwähnt.

Für Phosphor hat McCallum (38) eine eigene Reaktion angegeben. Er weist ihn mittelst Ammoniummolybdat nach mit nachfolgender Reduktion mittelst Phenylhydrazinchlorhydrat in 1—4 % Lösung.

Ein besonderes Verfahren ist in letzter Zeit von Justus (103) für den Nachweis von Jod beschrieben worden. Wenn mir diese Methode bei einer Nachprüfung nicht gelang, so mag dies, wie ich einer freundlichen schriftlichen Mitteilung von Justus verdanke, an der Einübung derselben ungeeignetem Material gelegen haben. Bei der Justusschen Methode werden die von Celloidinblöcken nach Alkoholhärtung hergestellten Schnitte in Wasser ihres Alkohols völlig beraubt, sodann in frisch bereitetes Chlorwasser auf 1—2 Minuten übertragen. Hierbei verdrängt das Chlor das Jod aus dem Eiweisskomplex. Werden jetzt die Schnitte auf 2—3 Stunden in eine sehr dünne Lösung von Silbernitrat überführt (500 ccm Wasser werden mit 1 ccm einer 1 % AgNO_3 -Lösung versetzt), so bildet sich das gelbe Jodsilbersalz. Gleichzeitig tritt ein Niederschlag von AgCl ein (möglichst durch eine ganz dünne Silbernitratlösung zu vermeiden), welcher sich durch Übertragen in gesättigte warme Kochsalzlösung schnell löst. Jetzt wird nach Abspülen in Wasser der Schnitt in konzentrierte (4—5 %) Sublimatlösung getaucht, damit aus dem Jodsilbersalz das durch seine rote Farbe leichter sichtbare Jodquecksilbersalz entsteht. Es wird zum Schluss übertragen und untersucht in Glycerin. Justus will mittelst dieser Methode das Jod als einen regelmässigen Bestandteil aller Kerne nachgewiesen und dies neuerdings auch chemisch (104) kontrolliert haben.

3. Farbmethode für besondere Zellen und Gewebe.

a) Für die Leber.

Als besonderer Bestandteil der Leber, für welchen eigene Darstellungsmethoden ersonnen sind, wären hier in erster Linie die Gallenkapillaren zu nennen. Als schon ältere Methode kommt hier die Böhmische (31) Modifikation des Golgischen Silberverfahrens in Betracht. Auch Model (158) wendet die Golgische Methode an. Schmorl (202) stellt die Gallenkapillaren mit einer Modifikation des

Weigertschen Fibrinverfahrens dar (welche etwa der Benekeschen Modifikation entspricht). Er benutzt als Farbe 1 g Kristallviolett gelöst in 100 ccm 10% Alaunlösung und differenziert in einem Anilinxylogemisch von einem Verhältnis von 1:4. Sehr ausgedehnte Untersuchungen über Gallenkapillaren und überhaupt die Gallenwege der Leber verdanken wir Browicz (34, 35), welcher bekanntlich auch intrazelluläre Gallenkanälchen annimmt. Bei der von ihm verwandten Methode ist die Härtung in Formol und das Schneiden auf dem Gefriermikrotom das Wesentliche. Er färbt dann gewöhnlich die Schnitte nach der van Gieson-Methode. Heinz (89) wandte das Ehrlich-Heidenhain-Biondische Dreifarbengemisch zur Färbung auch der Gallenkapillaren an. Neuerdings stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, welche diese letzteren so vollständig und zugleich so schön darstellen, dass sie bedeutende Fortschritte unserer Technik bedeuten. Es ist die Anwendung der für die Neurogliamethode angegebenen Weigertschen Färbung und dann eine Methode von Eppinger jun. (63). Beide Methoden haben denn auch unsere Kenntnisse der Gallenkapillaren unter pathologischen Bedingungen bedeutend erweitert, letztere in der Hand ihres Erfinders (63, 64), erstere in einer Untersuchungsreihe von v. Jagic (100) aus dem Weigertschen Institut. Zu erwähnen ist noch, dass beide Methoden nicht unbedingt sichere Resultate geben, und dass eigentümlicherweise in denselben Fällen, in welchen die eine Methode versagt, gewöhnlich auch die andere im Stich lässt. Die Weigertsche Neurogliamethode wird ganz in der Art vorgenommen, wie wir sie später bei Besprechung des Nervensystems darzustellen haben werden. Von Jagic hat auch nach Formolhärtung auf dem Gefriermikrotom gewonnene Schnitte durch 1stündiges Einlegen in $\frac{1}{2}\%$ Chromsäurelösung und dann 5—6stündiges in die Gliabeize dieser Färbemethode zugänglich gemacht. An Gefrierschnitten stellte auch Ciechanowski (39) die Gallenkapillaren mittelst der Weigertschen Markscheidenmethode, nicht der Gliamethode, dar.

Auf einer Kombination dieser beiden letzterwähnten Weigertschen Methoden beruht die zur Färbung der Gallenkapillaren von Eppinger ausgearbeitete Methode, welche ebenfalls sehr schöne Bilder gibt, wenn auch wohl nicht ganz so glänzende, wie die Neurogliamethode. Eppinger härtet in Formol 5 Tage und beizt sodann mit der Weigertschen Neurogliabeize (siehe dort) 10 Tage bzw. 5 Tage im Brütöfen. Man kann auch durch Kombination des Formols und der Beize gleichzeitig härten und beizen. Sodann wird in Alkohol nachgehärtet, eingebettet und geschnitten. Gefärbt werden die Schnitte in 1% warm gelöster Hämatoxylinlösung $\frac{1}{2}$ bis mehrere Stunden (bei ganz frischen Lösungen länger). Die Schnitte werden sodann direkt in eine konzentrierte wäs-

serige Kupferazetatlösung auf 5 Minuten übertragen, längere Zeit in Wasser abgespült und in Weigerts Boraxferricyankaliumgemisch differenziert, bis die Schnitte braun sind. Sie werden sodann gewässert, in Lithionkarbonatlösung auf einige Minuten übertragen, entwässert, aufgehellt und eingeschlossen. Die Gallenkapillaren und ebenso die Kerne sind dann braun gefärbt.

Auch die sogenannten Gitterfasern der Leber hat Eppinger (63) durch eine Modifikation seiner Methode darstellen können. Doch hat er dieses Verfahren bisher noch nicht genauer beschrieben. Diese werden sonst mit der älteren Silbermethode von Böhm und Oppel dargestellt oder mit Benekes Modifikation der Weigertschen Fibrinmethode gefärbt. Neue sicherere und bessere Methoden stehen uns hier noch nicht zur Verfügung.

Die sogenannten Kupfferschen Sternzellen wurden schon längere Zeit unter Zuhilfenahme ihrer Fähigkeit Farbstoffe wie Tusche, Zinnober, Karmin nach Injektion derselben aufzunehmen, dargestellt. Neuerdings gelang es Cohn (248) durch Injektionen von Argentum colloidal Credé (1,0 g gelöst in 5 ccm destillierten Wassers) diese Zellen vital schon nach 3 Minuten besonders schön darzustellen.

b) Knochen etc.

Wie wichtig gerade für die Knochenuntersuchung geeignete Entkalkungsflüssigkeiten sind, welche einerseits schnell die Kalksalze lösen, andererseits die Gewebe möglichst wenig angreifen und somit gute Nachfärbungen gestatten, ist einleuchtend. Hierüber ist schon in Teil I berichtet. Noch mehr als früher schränken sich naturgemäss in der pathologischen Histologie die Methoden ein, welche mit unentkalkten Knochen arbeiten; da ein solches aber noch hie und da vorgenommen wird, so soll hier ein neues Verfahren Knochenschliffe zu erlangen, welches den früheren wohl überlegen ist, kurz erwähnt werden. Es handelt sich um die sogenannte Präzisionssäge von Arndt (9), welche nach Art der Doppelmesser konstruiert ist und benutzt wird.

Ausserordentlich bereichert ist nun unsere die Knochen betreffende Technik in den hier zum Referat stehenden letzten 9 Jahren durch zwei prächtige Methoden, welche Schmorl (203, 204) zur Darstellung der Knochenhöhlen und deren Ausläufer angegeben hat. Diese färben sie in ungeahnt schöner Weise und sie sind höchst wichtig, besonders im Zweifelfalle bei den an der Grenze stehenden Fällen, wo es zu beweisen gilt, ob überhaupt echter Knochen vorliegt oder nur Kalk.

Bei der ersten Schmorlschen Färbung handelt es sich um eine solche mit Thioninpikrinsäure. Die Härtung ist beliebig (ausser Sublimat,

ist am meisten Formol und dessen Gemische zu empfehlen). Ebenso sind alle Entkalkungsflüssigkeiten anwendbar. Schmorl selbst empfiehlt Salpetersäuregemische und von Ebnersche Lösung, doch gelingt die Methode z. B. auch nach Trichloressigsäureentkalkung. Die vom eingebetteten Objekt gewonnenen Schnitte werden mindestens 10 Minuten in Wasser eingelegt und sodann gefärbt in:

Konzentr. Lösung von Thionin in 50% Alkohol	2 ccm
Wasser	16 ccm

Unter etwaigem Hinzusetzen einiger Tropfen Ammoniak.

Färben 10 Minuten oder länger.

Nach Abspülen mit Wasser werden die Schnitte in heisse, gesättigte Lösung von Pikrinsäure auf 1 Minute übertragen, in Wasser ab gespült, in 70% Alkohol etwa 5—10 Minuten differenziert und sodann entwässert etc. Die Knochengrundsubstanz erscheint dann gelb bis bräunlich, zellige Bestandteile rot, die Knochenhöhlen und Ausläufer fast schwarz und treten sehr deutlich hervor. Es handelt sich hier nicht um eine eigentliche Färbung, vielmehr um eine Imprägnation der Ausläufer mit feinsten Niederschlägen. Will man diese aus dem übrigen Schnitte, wo sie bisweilen störend auftreten, entfernen, so empfiehlt Schmorl nach dem Differenzieren die Schnitte noch $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in Wasser liegen zu lassen. Dann erscheint die Grundsubstanz gewöhnlich farblos und die Kerne tingiert man am besten mit Hämatoxylin blau nach.

Die zweite Schmorlsche Methode mit Thionin und Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdän-Säure gibt weniger sichere Resultate und setzt zudem bestimmte Fixierung und Entkalkung voraus. Es wird hierbei erst in Formol, sodann in Müllerscher Flüssigkeit (einige Wochen am besten bei Brüttemperatur) fixiert und in Ebnerscher alkoholischer Kochsalzlösung entkalkt. Nach der Einbettung etc. werden die Schnitte wiederum 10 Minuten in Wasser übertragen und 3 Minuten in der oben angegebenen alkalischen Thioninlösung gefärbt, wieder in Wasser ab gespült, sodann aber in konzentrierte wässrige Lösung von Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure auf einige Minuten eingelegt. Sodann werden die Schnitte in Wasser 5—10 Minuten ab gespült bis die Farbe der Schnitte himmelblau ist und diese dann in

Ammoniak	1 Teil
verdünnt mit	

Wasser	10 Teilen
--------	-----------

fixiert (3—5 Minuten). Sodann werden die Schnitte in öfters zu wechselnden 90% Alkohol übertragen, entwässert, aufgehellt, eingeschlossen. Eventuell kann auch mit Salzsäurealkohol differenziert werden. Bei

diesem Verfahren erscheint die Grundsubstanz hellblau, die Zellen grau-blau, die Grenzscheiden der Knochenhöhlen und deren Ausläufer schwarz-blau dargestellt. Diese Methode ist nach Schmorl besonders für wachsenden Knochen geeignet.

Donati (54) zeigte, dass die Schmorlschen Methoden an Jahrzehnte alten mazerierten Knochen noch gelingen.

Da die Osteoblasten und Osteoklasten basophil reagieren, färbt sie Askanazy (13) mit Löfflerschem Methylenblau unter Nachfärben mit Eosin. Das basophile Protoplasma ist dann natürlich dunkelblau gefärbt. Askanazy zeigte, dass diese Reaktion nicht nur diesen Zellsorten zukommt, sondern dass ganz allgemein das Protoplasma jugendlicher Zellen — Granulationszellen ebenso wie Endothelien — basophil reagiert.

Das Knochenmark wird teils in Ausstrichpräparaten nach der Blutmethode, teils in Form von Schnitten untersucht. Beide Methoden haben ihre Vorzüge und sie dienen zur gegenseitigen Ergänzung. Ist erstere oft allein in der Lage, feinste Details, besonders die Granula der Leukozyten zu zeigen, so klärt uns letztere über die gegenseitigen Lagebeziehungen und eventuell Mengenverhältnisse auf. Um Knochenmark vom noch lebenden Tiere zu erhalten und die Befunde verschiedener Zeiten vergleichen zu können, hat Wolff (245) empfohlen, Knochenmark dem lebenden Tiere durch Anbohrung zu entnehmen und sodann die Bohrlöcher mit Paraffin zu verschliessen.

c) Nervensystem.

Hier ist die Fülle neuer Farbmethode eine besonders reichliche. Teils handelt es sich — und die Zahl dieser ist gerade beim Nervensystem eine grosse — um Modifikationen älterer Methoden, die aber zum Teil auch sehr wichtig sind, teils sind auf ganz neuen Prinzipien aufgebaute Vorschriften gegeben worden. Ersteres ist naturgemäss bei den Nervenbestandteilen vornehmlich der Fall, für deren Darstellung wir schon länger vorzügliche Methoden besitzen, wie vor allem für die Markscheiden. Letzteres trifft hauptsächlich für diejenigen Teile des Nervensystemes zu, für welche, wie für Achsenzylinder und Neuroglia die ehemals bekannten Farbmethode keineswegs befriedigten oder zum Teil auch heute noch kaum befriedigen können.

Wir teilen, ähnlich wie es auch Lubarsch s. Z. getan, die hierhergehörenden Gebiete ein in:

1. Methoden zur Markscheidenfärbung.
2. „ „ Achsenzylinderfärbung.
3. „ „ Ganglienzellenfärbung.

4. Methoden zur Neurogliafärbung und fügen noch
5. einen kurzen Abschnitt für die Methoden zur Darstellung der Neurofibrillen und
6. für die vitale Methylenblaufärbung hinzu.

Vorausschicken wollen wir noch, dass in Merkel-Bonnets Ergebnissen aus den Jahren 1896/97/98 Weigert (239) eine genaue auch historische Übersicht über die Golgische Markscheiden und Marchische Methoden und deren Modifikationen gegeben hat, auf die im einzelnen hier verwiesen sei.

1. Markscheiden.

Hier ist nach wie vor die Weigertsche Methode (233, 234, 235) souverän. Weigert selbst hat sie nun etwas modifiziert, indem er gerade für seine Markscheidenmethode zuerst jenes Eisenhämatoxylin (236) ersann, welches auch als allgemeines Kernfärbemittel schon besonders gerühmt wurde. Färbt man mit diesem Eisenhämatoxylin das Nervensystem, so werden die Markscheiden prachtvoll dunkelblau und heben sich von einem absolut weissen Grunde ab. Hierin liegt der besondere Vorteil der Anwendung dieses Eisenhämatoxylins bei der Darstellung der Markscheiden. Die Weigertsche Methode schlägt in dieser Anwendungsweise alle von anderen Autoren an ihr vorgenommenen Modifikationen, besonders auch die am bekanntesten gewordene von Pal (172). Wenn Lubarsch schon in seinem Referat dieser Modifikation grössere Umständlichkeit und vor allem geringere Sicherheit im Vergleich zur eigentlichen Weigertschen Färbung nachsagt, so ist dem durchaus beizustimmen. Wenn aber Lubarsch bei der Palschen Modifikation doch „die Erleichterung der Nachfärbung und die grössere Eleganz und Schönheit der Färbung anerkennen“ muss, so erreicht jetzt Weigert durch Einführung seines Eisenhämatoxylins dasselbe in noch glänzenderer Weise, indem hierbei der Grund auch farblos wird (worauf er auch in seinem diesbezüglichen Artikel in der Enzyklopädie schon hinwies). So sind die Schnitte auch zur Photographie geeigneter. Was übrigens die Nachfärbung anbelangt, so bekommt man häufig recht schöne Bilder, wenn man mit der van Gieson-Mischung kurz nachfärbt, besonders bei alten Herden, z. B. bei Tabes, da diese dann schön hervortreten. Nur muss man die Schnitte vorher im Boraxferricyanalkaliumgemisch nicht fertig differenzieren, da die Pikrinsäure der van Giesonschen Lösung noch Farbe aus den Markscheiden auszieht.

Unter den neuen Modifikationen der Weigertschen Methode seien folgende hier nur nach ihren Beschreibern genannt: Marcus (139), Karusin und Tschernyscheff (108), Allerhand (6), Gudden (84), Bolton (32, 33), Heller (92). Fraenkel (77) härtet

und beizt in Formol und dem Weigertschen Kali chromicum-fluorchromgemisch. Er färbt die Schnitte aber dann in Unnaschem polychromem Methylenblau 24 Stunden und differenziert sie in gesättigter wässriger Gerbsäurelösung bis graue und weisse Substanz makroskopisch unterscheidbar hervortreten. Er wiederholt dann nochmals sowohl Färbung wie Differenzierung, entwässert sodann, hellt auf etc. Die Markscheiden sind blauschwarz gefärbt.

Eine andere Methode, die Markscheiden darzustellen, stammt von Mosse (159). Er bedient sich hierzu des Silbers. Mosse härtet in Müllerscher Flüssigkeit und legt in diese auch die Schnitte auf 24 Stunden ein, sodann für 10 Minuten in 1—2% Lösung von Argentamin, reduziert nach Abspülen in Wasser in 10% Pyrogallussäure 1—2 Minuten bis die Schnitte ganz schwarz erscheinen und differenziert sie dann nach Pal.

v. Schrötter jun. (206) färbt die Markscheiden mit Galllösungen, welche Aronson (10) schon 1890 angewandt hatte. Er differenziert dann die Schnitte in 5% Sodalösung oder in schwacher Natronlaugenlösung, taucht sie in leicht violette Lösung von Kali hypermanganicum ein, entwässert etc. Vorteile vor der Weigertschen Methode haben die zuletzt erwähnten kaum.

Während bei Nervendegenerationen die Weigertsche Markscheidenfärbung zwar vorzüglich verwendbar ist, aber jene Herde hierbei nur durch ihre Nichtfärbung — also gewissermassen ein negatives Moment — auffallen, besitzen wir bekanntlich in der Marchischen (138) Methode ein vorzügliches Mittel, um jene Herde auch positiv durch das Fettfärbemittel Osmiumsäure darzustellen. Ferner sind hierbei auch kleine Herde noch in die Augen fallender als bei der Markscheidenmethode. Wlassak (244) vor allem hat gezeigt, dass die Auffassung sicher zu recht besteht, dass bei dem Zerfall der Myelinscheide Fett entsteht und dies der sich mit der Osmiumsäure färbende Bestandteil ist, und dass andererseits es hauptsächlich Protagon ist, auf dem die gewöhnliche Markscheidenfärbung beruht. Um den allerersten Beginn zerfallender Markscheiden darzustellen, ist die kleine Veränderung geeignet, welche Schaffer (199) zur Marchischen Methode angegeben hat. Er härtet erst sehr lange in Müllerscher Flüssigkeit, legt dann für eine Woche in das Marchische Gemisch ein und wässert die Stücke sodann 8—14 Tage. Von sonstigen Modifikationen der Marchischen Methode sei die von Langley und Anderson (118) genannt, welche in Müllerscher Flüssigkeit oder 2% Lösung von Bichromat härten, in Gummi unter Zusatz von Bichromat einlegen, auf dem Gefriermikrotom schneiden, den Gummi mit Bichromatlösung ausziehen und jetzt erst die Schnitte dem Marchischen Gemisch aussetzen. Ferner die von

Teljatnik (256); $1\frac{1}{2}$ cm grosse Stücke kommen hierbei aus der Müllerschen Flüssigkeit in das Marchische Gemisch, deren Konzentration aber erst allmählich gesteigert wird. Zuletzt werden die Präparate oxydiert und reduziert in der Weise, wie Pal dies bei der Markscheidenmethode eingeführt hat. Bei dieser Modifikation der Marchischen Methode sollen schwarze Schollen, die nicht auf Degeneration beruhen, vermieden werden. Bei der Beurteilung der kleinsten durch die Marchische Methode nachgewiesenen Fettmassen als pathologischer Markscheidenzerfallsprodukte muss man vorsichtig sein, da solche z. B. nach v. Tiling (213), S. Mayer (144) und Löwit (125) auch im normalen Nervensystem als physiologische Stoffwechselprodukte zutage treten.

Das umgekehrte Verhältnis wie bei den Markscheiden herrscht bei den

2. Achsenzylindern.

Besassen wir dort schon eine fast ideal zu nennende Methode, so leisteten alle Achsenzylinderdarstellungen noch nicht das, was man mit Recht von einer derartigen Methode verlangen kann und muss. Gerade aus diesem Bedürfnis aber ist die grosse Zahl neuer angegebener Verfahren für Achsenzylinder abzuleiten.

Von Modifikationen älterer Methoden ist zunächst eine von Chilesotti (40) stammende der Schmausschen Färbung ähnliche mittelst Urankarmin zu nennen. Er setzt der Lösung dieses Farbstoffes pro ccm vor dem Gebrauch noch 2 Tropfen 1% Salzsäure haltigen Alkohols hinzu, färbt hierin 5 Minuten bis mehrere Stunden und differenziert eventuell bei Überfärbung mit Salzsäurealkohol.

Derselbe Autor (41) hat auch eine eigene neue Methode angegeben. Solche stammen ferner von Fayersztajn (67), Strähuber (212), Kaplan (107), Ramon y Cajal (184, 185) und Bielchowsky (28, 29).

Chilesotti (41) härtet in Müllerscher Flüssigkeit oder Orthoschem Gemisch, legt die Stücke 5 Tage in Weigertsche Markscheidenbeize und bettet ein. Die Schnitte färbt er in folgender Lösung:

Karminnakarant	1 g
wird mit Leitungswasser	250 ccm

$\frac{1}{2}$ Stunde gekocht und 24 Stunden stehen gelassen. Es wird sodann umgegossen, um den Bodensatz zu entfernen, auf 100 ccm dieser Lösung noch 3 ccm eines 1% Salzsäure-(70%) Alkohols hinzugesetzt und nach 24 Stunden umgegossen. Hierin färbt Chilesotti die Schnitte 20 Minuten und länger, wässert sie, legt sie in Kali hypermanganicum-Lösung 1:2500 auf 30 Sekunden und sodann in eine gesättigte wässrige Lösung von schwefliger Säure für 10 Sekunden bis 1 Minute. Dann wird ge-

wässert und die Differenzierung öfters wiederholt, wobei der Aufenthalt der Schnitte in der Kali hypermanganicum-Lösung dabei allmählich verkürzt wird, sodann entwässert etc. Die Achsenzyylinder und Ganglienzellen sind dann rot gefärbt, ebenso rote Blutkörperchen, Kerne und Bindegewebe, wenigstens teilweise, Markscheiden und Neuroglia aber sind gar nicht dargestellt.

Fayersztajn (67) härtet in 5—10% Formol einen Tag bis mehrere Wochen und schneidet dann auf dem Gefriermikrotom. Bei derartigen Präparaten, bei denen Alkohol-Äther vermieden wird, haftet dann der Chromlack (bei einer Modifikation der Weigertschen Markscheidenmethode, eventuell auch bei dieser selbst) statt an den Markscheiden meist an den Achsenzyclindern. Fayersztajn bringt die Schnitte in 0,25—0,5% Chromsäure 5—24 Stunden, wäscht mehrmals bis ca. 10 Minuten mit eventuell warmem Wasser und färbt dann die Schnitte mit 1% Hämatoxylinlösung (ohne Hinzufügen von Lithion carbonicum). Er differenziert sie sodann nach Pal und entwässert etc. wie sonst. Die Achsenzyclinder sind dunkelblau dargestellt.

Strähuber (212) fixiert beliebig (ausser in Alkohol), beizt in Weigertscher Markscheidenbeize 5 Tage und bettet ein. Die Schnitte färbt er in konzentrierter wässriger Anilinblaulösung 12 Stunden, differenziert nach Pal oder in mit einigen Tropfen von unterschwefligsaurem Natron versetztem Wasser, entwässert etc. Die Achsenzyclinder erscheinen blau.

Kaplan (107) härtet in Müllerscher Flüssigkeit. Die Schnitte färbt er in 10% frisch bereiteter wässriger Lösung von Anthraceneisengallustinte 3 Tage lang am besten bei 35° C. Er differenziert sodann die gewässerten Schnitte nach Pal, dies öfters wiederholend. Die Achsenzyclinder sind dunkelstahlblau auf farblosem Grunde gefärbt.

Ramon y Cajal (184, 185) stellt die Achsenzyclinder mit Goldchlorid bzw. Silbernitrat dar. Im ersteren Falle verfährt er folgendermassen: Härten in

Formol	30 ccm
Wasser	70 „
Pyrogallol	3 „
10 Tage und länger.	

Einbetten. Die Schnitte werden in Wasser abgespült, dann in 3% Lösung von Pyrogallol für 1—2 Stunden eingelegt, mehrfach in Wasser abgespült, sodann mit gesättigter Lösung von Lithion carbonicum $\frac{1}{2}$ Minute behandelt, wiederum öfters abgespült und in eine 3‰ Goldchloridlösung im Dunkeln für 2—12 Stunden eingelegt. Differenziert wird in Lugolscher Lösung 5 Minuten bis 1 Stunde, d. h. bis die

graue Substanz anfängt durchscheinend zu werden. Sodann wird in 20% Lösung von unterschwefligsaurem Natron eingelegt, gewässert, entwässert etc. Die Achsenzylinder sind dann violett, die Zellen schwarzviolett dargestellt, die Markscheiden bleiben ungefärbt.

Neuerdings hat Ramon y Cajal (250) 3 neue Methoden für Achsenzylinder, eine für myelinhaltige, eine für myelinfreie und eine für die Endigungen der Fasern angegeben. Er härtet bei Verfahren I in 90% Alkohol, bei Verfahren II in ebensolchem mit Zusatz von Ammoniak und bei Methode III in Formol mit Ammoniak. Er imprägnierte bei allen 3 Methoden 3—5 Tage im Brutschrank in 1—1,5% Argentum intr. Lösung und reduziert bei Verfahren I in:

Hydrochinon (bezw. Pyrogallol)	1—2 g
40% Formol	5 ccm
schwefligsaures Natrium	0,25—0,5 g
Wasser	100 ccm

bei Verfahren II und III in:

Formol	5 ccm
Pyrogallol	2 g
destilliertes Wasser	100 ccm

Die Stücke werden dann gewaschen, entwässert, eingebettet.

Hierbei werden bei Verfahren I die Achsenzylinder braunrot, bei Verfahren II besonders die myelinfreien Achsenzylinder rot, bei Verfahren III die perizellulären Plexen und Endbalken der Fibrillen grau bis schwarz. Wird bei Methode I und II die Mitte der Schnitte zu blass gefärbt, so wendet Ramon y Cajal ein Tonfixierbad mit Goldchlorid an; die Fasern werden dann schwarz.

Bielschowsky (28, 29), welcher auch Metalle und zwar Gold und Silber zur Darstellung der Achsenzylinder benutzt, hat mehrere zum Teil sehr komplizierte Methoden angegeben, doch bedeutet seine letztere (29) eine Modifikation der ersten, eine entschiedene Verbesserung. Nach ihr wird in Formol gehärtet und auf dem Gefriermikrotom geschnitten. Die Schnitte legt Bielschowsky in 20% wässrige Lösung von Argentum nitricum für 12—24 Stunden, dann in 3% Ammoniaklösung, 10—20 Sekunden und in 20% Formollösung, der am besten einige Tropfen gesättigter Lithion carbonicum-Lösung zugesetzt sind, für 10 Minuten. Dann werden die Schnitte durch 3% Ammoniaklösung durchgezogen, in eine 0,5% Argentum nitricum-Lösung (die bald zu erneuern ist) etwa $\frac{1}{2}$ Minute, sodann in 20% Formol eingelegt, wieder durch Ammoniak hindurch gezogen, nochmals einige Minuten in Formol (20%) eingelegt und sodann in destilliertes Wasser übertragen. Bei diesen Prozeduren verwandelt sich das die Schnitte imprägnierende Argentum

nitricum in diesen selbst in Silberdiammoniumnitrat [zuerst (28) hatte Bielschowsky direkt mit ammoniakalischem Silbersalz imprägniert]. Dieses wird durch das Aldehyd und durch das die Alkaleszenz steigernde Ammoniak reduziert. Das Silber ist aber nun in den Schnitten in einer in Alkohol, Xylol etc. löslichen Form vorhanden. Es wird daher nunmehr eine Vergoldung vorgenommen, welche auch den Differenzierungsprozess noch steigert. Zu diesem Zweck empfiehlt Bielschowsky z. B. zu je 10 ccm Wasser 2—3 Tropfen einer 1 % Goldchloridlösung und sodann noch 2—3 Tropfen Eisessig hinzuzusetzen. Fixiert wird die Goldimprägnierung dann in einer 5 % Natriumthionsulfatlösung, der auf je 10 ccm 1 Tropfen saure Sulfitlaugenlösung zugesetzt ist, mehrere Sekunden lang. Sodann werden die Schnitte in Wasser abgespült und können nunmehr wie sonst entwässert, aufgehellt und eingeschlossen werden. Nach Bielschowsky bringt diese Methode ausser den Achsenzylindern auch die intrazellulären Fibrillen und die sogenannten Golginetze zur Darstellung. Auch fibrilläres Bindegewebe sowie einzelne Gliafaserchen färben sich manchmal mit. Bielschowsky rühmt seiner Methode nach, dass sie die Achsenzylinder weiter als die anderen Methoden, d. h. auch da, wo sie keine Markscheiden besitzen gut zur Darstellung bringe. Als eine Modifikation seiner Methode, welche diese noch komplizierter macht, empfiehlt er eine kombinierte Anwendung reiner und ammoniakalischer Silbersalzlösungen.

Ganz neuerdings hat Bielschowsky im Verein mit Pollack (247) seine Methode weiter modifiziert, um sie auch eingebetteten Objekten zugänglich zu machen. Er fixiert dann auch in Formol, legt die Stücke 24—48 Stunden in die 2 % Argentum nitr.-Lösung, zieht durch Wasser durch und legt die Stücke in folgende Lösung: 20 ccm der 2 % Argentum nitr.-Lösung werden 2—3 Tropfen einer 40 % Natronlauge zugesetzt, es fällt Ag_2O (Silberoxyd) aus; nun wird tropfenweise Ammoniak zugesetzt, bis der Niederschlag völlig gelöst ist. Es bilden sich hierbei 2 ammoniakalische Silbersalze (Silberdiammoniumnitrat und Silberoxydammoniak). In dieser stets frisch zu bereitenden Lösung bleiben die Stücke $\frac{1}{2}$ —1 Stunde. Es wird sodann rasch in destilliertem Wasser abgespült, in 20 % Formollösung reduziert (12—24 Stunden) und nach schnellem Entwässern in Paraffin eingebettet. Die aufgeklebten entparaffinierten Schnitte werden vergoldet etc., wie bei der ursprünglichen Bielschowskyschen Methode (s. oben).

Eine Methode, welche sich zu so allgemeiner Anwendung wie bei den Markscheiden auch für die Achsenzylinder empfiehlt, besitzen wir heute noch nicht. Gegebenenfalls sind die im vorhergehenden beschriebenen neuen Methoden wertvoll. Eine Wertung und Vergleichung derselben ist schwierig. Auch habe ich nicht alle diese selbst durch-

prüfen können, auch nicht von allen beweisende Präparate gesehen. Immerhin scheinen die beiden zuletzt beschriebenen Methoden das beste zu leisten und somit einen wichtigen Fortschritt darzustellen. Allerdings dürfte die Kompliziertheit der Verfahren ihrer allgemeinen Anwendung hinderlich sein.

Ähnlich wie bei den Markscheiden ist bei den

3. Ganglienzellen

anscheinend das Grundprinzip der Färbung gefunden und die meisten Neuerungen stellen hier nur Modifikationen im weiteren oder engeren Sinne dar. Es handelt sich natürlich um die hier grundlegende schon im Lubarschschen Referate beschriebene Nisslsche Färbung (162, 163), welcher wir bekanntlich die Erkennung der Veränderungen der Ganglienzellen-Schollen und -Granula verdanken, die seit einer Reihe von Jahren in den neuropathologischen Arbeiten eine so bedeutsame Rolle spielen.

Die Nisslsche Methode hat van Gehuchten (79) insofern vereinfacht, als er in Paraffin einbettet und die aufgeklebten Schnitte 5–6 Stunden in Nissls Farbe bei etwa 35° C färbt, nach Nissls Vorschrift differenziert und in Xyloldammarlack einschliesst. Etwas anders verfahren Gothard (82) sowie Luithlen und Sorgo (132). Sie härten beliebig, betten in Celloidin ein und färben die Schnitte mit Unnaschem polychromen Methylenblau z. B. 24 Stunden lang. Nach Abspülen in Wasser differenziert Gothard in:

Kreosot	5 ccm
Xylol	5 „
Cajeputöl	4 „
Alcohol absolut.	16 „

Luithlen und Sorgo in Unnaschem Glyzerinäthergemisch (auf dem Objektträger bis makroskopisch graue und weisse Substanz deutlich unterscheidbar sind). Nach dem Glyzerinäthergemisch folgt Übergiessen mit mehrfach zu wechselndem absolutem Alkohol, Entfernen dieses mit Cajeputöl (ebenfalls mehrfach) und Einschliessen in Kanadabalsam.

Von Lenhossék (120, 121) verfährt jetzt (120) etwas anders als bei seiner älteren (121) Methode. Er fixiert im Rabl'schen Gemisch (Pikrinsäure und Sublimat zu gleichen Teilen) bettet ein und schneidet. Er färbt dann in Toluidinblau (über Nacht), differenziert kurz in absolutem Alkohol, hellt in Karbolxylol auf und schliesst in Kanadabalsam ein.

Rosin (195) empfiehlt in Formol zu härten und in Celloidin einzubetten. Er färbt die Schnitte dann in wässriger Lösung von Neu-

tralrot — welches schon Juliusburger (102) verwandt hatte — einige Stunden, wässert, entwässert und schliesst in Balsam ein. Die Nisslschen Granula und die Nukleolen (basophil) erscheinen dann rot, das übrige Protoplasma und die Kerne gelblich gefärbt.

Komplizierter ist die Methode von Held (90, 91). Er härtet in 96% Alkohol oder in Pikrinschwefelsäure etc., bettet in Paraffin ein und klebt die Schnitte auf. Er färbt diese sodann in Erythrosin (1 g zu 150 ccm Wasser und 2 Tropfen Eisessig) 1–2 Minuten unter leichtem Erwärmen, spült in Wasser ab und färbt in einem Gemisch von Nisslscher Methylenblaulösung und einer 5% wässrigen Acetonlösung zu gleichen Teilen nach und zwar unter Erwärmen so lange, bis kein Geruch nach Aceton mehr auftritt. Nach dem Erkalten differenziert er in 1% Alaunlösung bis der Schnitt wieder rötlich erscheint, wässert, entwässert kurz in absolutem Alkohol und schliesst nach Xylolbehandlung in Benzinkolophonium ein. Die Nisslschen Granula erscheinen dann tiefblau mit leichtvioletter Nuance (ebenso die Nukleolen blau). Das dazwischenliegende Protoplasma und die Kerne sind leuchtend rot gefärbt.

Man sieht, dass bei allen diesen Methoden eingebettet und bei vielen ein anderes Fixiermittel als der von Nissl vorzugsweise verwendete 96% Alkohol empfohlen wird. Und da muss denn darauf aufmerksam gemacht werden, dass Nissl selbst auch neuerdings (164) wieder betont, „dass bei der Vorbehandlung der Präparate mit 96% Alkohol die gleichmässigsten Nervenzellenbilder erzeugt wurden, vorausgesetzt, dass die Schnitte aus uneingebetteten Fixierblöcken gewonnen waren“. Bei Formol-, Sublimat- und Salpetersäure-Härtung scheint nach Nissl die Einbettung die Resultate weniger zu beeinflussen. Die Vorzüge, die aber nach ihm gerade das Alkoholpräparat hat, verliert dieses infolge der Einbettung. „Handelt es sich um ein technisches Verfahren, das stets die gleichen Nervenzellenbilder durchaus zuverlässig färberisch zur Darstellung bringen soll, so sind in Paraffin und Celloidin eingebettete Alkoholpräparate nicht zu benutzen.“ Für die speziellen Erfordernisse, für welche Nissl seine Methode ausgearbeitet hat, scheinen die Modifikationen und vor allem die Doppelfärbungen, so die Heldsche weit weniger zu leisten.

Für Spinalganglien hat Cox (42, 43) eigene Methoden zur Sichtbarmachung ihres fibrillären Baues angegeben. Er härtet in Sublimat-Osmiumsäure und Eisessig (event. noch Platinchloridlösung) oder auch Formol statt der Osmiumsäure und bettet in Paraffin ein. Die Schnitte färbt er nach Behandlung mit Tannin und Beizen in Eisenammoniumsulfatlösung mit einer Mischung aus Methylenblau und Kaliumkarbonat einerseits, einer 2% Phenollösung andererseits (oder nach Beizen mit

Brechweinstein färben in Indoinblau B.B. und Alaun oder Baumwollblau B.B.).

Kodis (111) färbt die Ganglienzellen mit ihren Ausläufern violett indem er mit Quecksilbercyanid und sodann Formol härtet, in molybdänsaurem Hämatoxylin färbt und event. noch in Lichtgrün gegenfärbt. Diese Methoden, deren Resultate ich nicht zu kontrollieren in der Lage war, seien nur kurz erwähnt.

Gehen wir nun zu den Darstellungsmethoden der

4. Neuroglia

über, so ist hier nichts natürlicher, als an das zu erinnern und daran anzuschliessen, was Lubarsch in seinem Referat sagte. Er weist darauf hin, wie bis dahin noch keine recht geeignete Gliafärbung existierte und sprach, da er die nach der damals noch nicht veröffentlichten Weigertschen Methode (230, 231, 232) gefärbten herrlichen Präparate kannte, zum Schluss den Wunsch aus, „dass sich Weigert bald entschliesst, seine so vorzügliche Methode zu veröffentlichen“. Dies ist bald darauf geschehen. Noch im Jahre 1895 hat Weigert als Festschrift zum 25jährigen Jubiläum des ärztlichen Vereins zu Frankfurt a. Main ausführliche „Beiträge zur Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia“ (229) veröffentlicht, welche er auf Grund seiner Methode erforscht hatte und hier hat er denn auch letztere genau mitgeteilt.

Weigert fixiert zunächst kleine von frischem Material stammende Stücke in Formol und beizt dann in:

Essigsäures Kupfer	5 g
Fluorchrom	2,5 g
Gewöhnliche Essigsäure	5 ccm
Wasser	100 „

8 Tage bzw. 4—5 Tage im Brutofen, oder er härtet und beizt gleichzeitig, indem er die Stücke in ein Gemisch der Beize (9 Teile) und der Formolstamlösung (1 Teil) unter öfterem Wechseln der Lösung auf etwa 8 Tage einlegt. Er spült dann in Wasser ab, härtet in Alkohol nach und bettet in Celloidin ein. Weigert macht ausdrücklich darauf aufmerksam, dass das Material frisch, dass die Stücke klein und niedrig sein müssen. Statt des Fluorchroms in der Beize hatte er ursprünglich Chromalaun verwandt und empfohlen, doch ist die Herstellung derselben mit dem Fluorchrom weit bequemer. Die Schnitte werden mit $\frac{1}{3}\%$ wässriger Lösung von Kalium hypermanganicum etwa 10 Minuten lang behandelt, in 2 mal zu wechselndem Wasser abgespült und sodann in folgende Lösung eingelegt:

Chromogen	5 g
Wasser	100 ccm
Hiervon 90 ccm (filtriert) werden mit	
10% Natriumsulfatlösung	10 „

vor dem Gebrauch gemischt. Die Schnitte bleiben hierin 2—4 Stunden und werden wiederum in 2 mal zu wechselndem Wasser abgespült. Eventuell legt man die Schnitte in 5% gut filtrierte Chromogenlösung auf 10—12 Stunden und spült nochmals in Wasser ab. Bei dieser Prozedur handelt es sich um eine Reduktion oder genau gesagt erst Oxydation und dann Reduktion, also um eine Modifikation des Lustgarten-schen Verfahrens, welches Weigert hier aber nicht zur Differenzierung wie dort, sondern vor der Färbung zur Erzielung dieser verwendet. Denn ausser der Oxydation und Reduktion wirkt nach Weigert dieses Verfahren hier auch als eine Art Beize für die folgende Färbung. Der letzte Akt, das Einlegen in die Chromogenlösung, ist zu entbehren, doch bewirkt er ein schärferes Hervortreten der Glia (wenn sich dann auch das Bindegewebe mitfärbt), sowie eine gelbliche Kontrastfärbung der Ganglienzellen, Ependymzellen und gröberen Achsenzyylinder. Es folgt nun die Färbung der Schnitte. Diese entspricht der Weigertschen Fibrinmethode, nur hat Weigert die Farbe und die Differenzierungsflüssigkeit jener etwas modifiziert. Als Farblösung dient folgende:

Gesättigte Lösung von Methylviolett in	
70—80% Alkohol	100 ccm
5% Oxalsäure	5,0 „
(oder eine andere nicht wässrige Methylviolettlösung).	

Die Jodjodkalilösung muss eine gesättigte Lösung von Jod in 5% Jodkalilösung sein. Zur Differenzierung dient ein Gemisch von Anilinöl und Xylol zu gleichen Teilen. Als Einschlussmittel empfiehlt Weigert Kolophoniumterpentinlack, da sich in diesem die Farbe am besten hält. Mit dieser Methode sind die Gliafasern und zwar auch die feinsten prachtvoll blau gefärbt.

Seit 1895, d. h. seitdem diese Methode bekannt ist, datiert eine ganz neue Ära in der Erforschung der Neuroglia unter normalen und pathologischen Bedingungen, anfangend mit Weigerts auf Grund seiner Methode aufgestellten Fundamentalsatzes, dass die Neurogliafasern nicht Ausläufer der Zellen, sondern vom Protoplasma völlig differenziert sind. Dass die Färbung eine sehr spezifische ist, erscheint zweifellos. Auch dass sie weit mehr Fasern darstellt als irgend eine ältere Methode. Einen Nachteil aber besitzt sie doch noch und das ist die mangelnde Sicherheit. Sie ist in den Händen einer Reihe von Forschern nicht geglückt. Weigert selbst zeigte, dass dies teilweise wenigstens auf

einem nicht genügend exakten Einhalten auch minimaler Punkte seines Verfahrens lag. Viele Autoren haben nun die ursprüngliche Methode in dem oder jenem Abschnitte modifiziert. Hier seien nur die Modifikationen von Storch (211), Krause (116), Aguerre (1) und vor allen Benda (16) genannt. Letzterer Autor hat sich auch theoretisch mit der Methode befasst und ist in vielen Punkten zu anderen Ansichten gelangt als Weigert. Bei seiner Modifikation der Methode hat er die meisten Teile derselben etwas verändert. Weigert selbst hebt hervor, dass er bessere Resultate durch diese Modifikationen nicht gesehen hat. Aber das eine betont auch Weigert selbst, wie ehemals so auch neuerdings (232) wieder, absolut sicher ist seine Methode noch immer nicht. Sie lässt hier und da aus unbekannten Gründen und ferner bei Tieren im Stich. An derselben Stelle sagt Weigert auch, dass er selbst seine Methode nicht mehr in ihrer ursprünglichen Form anwendet, dass aber auch seine Veränderungen, obwohl sie eine Besserung bedeuten, es noch nicht zu einer („mathematischen“) Sicherheit der Methode gebracht haben. Jeder, der Gelegenheit hatte, Präparate Weigerts aus den letzten Jahren zu sehen, weiss, wie wunderbar diese jetzt wurden.

Weigert machte selbst schon in seiner ersten Mitteilung darauf aufmerksam, dass seine Neurogliamethode auch zur Darstellung ganz anderer Strukturen geeignet ist, so für Kutikularsäume von Epithelien, für Milzstrukturen, Details von Muskelfasern und besonders Gallenkapillaren. Von letzteren war ja schon ausführlich die Rede.

Von sonstigen Methoden zur Darstellung der Neuroglia müssen noch die neuen von Benda (17, 18), Mallory (133) und Yamagiva (101) beschrieben werden.

Benda fixiert in 90% Alkohol mindestens 2 Tage, in verdünnter Salpetersäure (ein Volumen offizineller Salpetersäure auf 10 Volumen Leitungswasser) 24 Stunden, sodann in 2% Lösung von Kalium bichromicum 24 Stunden und zum Schluss in 1% Chromsäurelösung 48 Stunden. Es wird dann 24 Stunden gewässert und in Paraffin eingebettet. (Starke Erwärmung ist hierbei zu vermeiden.) Benda färbt die Schnitte sodann mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain oder mit Eisenhämatoxylin und Differenzierung mit Weigerts Boraxferricyankaliumgemisch oder mit der van Giesonschen Methode. Auch färbt Benda mit der von ihm geringfügig modifizierten Weigertschen Neuroglia- resp. Fibrinfärbung. Am meisten aber empfiehlt er folgende Färbung:

Beizen in 4% Eisenaualösung, nach Abspülen Einlegen in bernsteingelbe Lösung von sulfalizarinsäurem Natrium für 24 Stunden und Färben in 0,1% wässriger Toluidinblaulösung zunächst in der Wärme. Eintauchen in 1% Essigsäure, Differenzieren mit Buchenholzkreosot nach

Eintauchen in absoluten Alkohol. Das Bindegewebe und die Achsenzylinder sollen rot, die Zellkerne und Glia blau erscheinen.

Mallory (133) härtet in Formol und in gesättigter Pikrinsäure zum Schluss in Ammonium bichromicum 5%, härtet direkt in Alkohol nach und bettet in Celloidin ein. Die Schnitte oxydiert er in Kali hypermanganicum, reduziert sie in Oxalsäure und färbt in

Hämatoxylin	0,1 g
10% Phosphorwolframsäure .	20 ccm
Wasserstoffsuperoxyd	0,2 „
Wasser	80 „

Er spült dann in Wasser kurz ab, hellt in Origaminöl auf und schliesst in Balsam ein. Ausser der Neuroglia sind dann die Kerne und Fibrin blau, die Achsenzylinder und Ganglienzellen sind hellrosa, Bindegewebe dunkelrot gefärbt. Differenziert man noch in 30% alkoholischer Lösung von Ferrum sesquichloratum, so ist nur die Glia (dunkelblau) dargestellt.

Yamagiva (101) härtet kleine Stückchen in Müllerscher Flüssigkeit etwa einen Monat lang und sodann direkt in Alkohol nach. Die Schnitte färbt er mit gesättigter alkoholischer Eosinlösung 12 Stunden vor, in konzentrierter wässriger Anilinblaulösung, 4—6 Stunden nach und differenziert in 70% Alkohol dem 1% Kalilauge zugesetzt ist, bis die Schnitte wieder rotbraun erscheinen. In destilliertem Wasser werden sie wieder blau, beim Differenzieren in 70% Alkohol wieder rötlich, sodann wird entwässert etc. Die Glia soll rot, die Achsenzylinder tiefblau, Markscheiden himmelblau, Bindegewebe blaugrünlich tingiert sein.

Zum Schlusse dieses Abschnittes über Neuroglia soll noch erwähnt werden, dass es unter Umständen wichtig sein kann, um z. B. in einer apoplektischen Narbe oder Zystenwand den Anteil der Glia und den des Bindegewebes zu bestimmen, beide isoliert darzustellen. Bei der gewöhnlichen Anwendung der van Giesonschen Färbung färben sich beide Bestandteile gleich. Benutzt man aber Weigerts Eisenhämatoxylin in Kombination mit der van Gieson-Nachfärbung, so ist (wie Weigert fand) nur das Bindegewebe rot dargestellt, die Glia hingegen gelblich. Hierauf fusst teilweise eine unter Weigerts Leitung von E. Müller (161) hergestellte Arbeit über obige Fragen.

Ein eigenes Kapitel in der Nerventechnik nehmen nun neuerdings diejenigen Methoden ein, welche zur Darstellung der

5. Neurofibrillen

dienen. Es ist hier nicht der Ort, um auf die hochinteressanten und bedeutsamen Arbeiten vor allem Bethes einzugehen; aber die hierher

gehörigen Methoden haben doch zu allzu wichtigen Resultaten geführt, um sie hier vollkommen zu übergehen, wenn mir auch eigene Erfahrungen nicht zu Gebote stehen. Die ältere Methode ist diejenige von Apathy (8). Er fixiert in Sublimat oder Sublimatgemischen. Zum Entfernen des Sublimats legt er die Stücke 12 Stunden lang in Jodjodkali, dann direkt in 90% Alkohol (8—12 Stunden), ebenso lange in Alkohol, welcher 1% Jodkali und $\frac{1}{2}$ % Jod enthält, und bettet nach Entwässerung etc. in Paraffin (unter Benützung von Chloroform) oder in Celloidin ein. Aufgeklebte Schnitte werden mit Chloroform entparaffiniert und nach Behandlung mit absolutem Alkohol in Wasser für einige Stunden eingelegt. Imprägniert werden die Schnitte sodann durch Einstellen der Objektträger in 1% Lösung von Aurum chloratum flavum für 12—24 Stunden. Nach Abspülen in Wasser werden sie in 1% Ameisensäure 6—8 Stunden bei heller Beleuchtung und nicht zu hoher Temperatur eingelegt, in Wasser abgespült, entwässert, in Chloroform aufgehellt und in Kanadabalsam eingeschlossen. Die Fibrillen erscheinen dunkelblau bis schwarz auf hellem Grunde.

Während diese Methode besser bei wirbellosen Tieren anwendbar ist, scheint sie bei Wirbeltieren öfters zu versagen als die von Beth e (22) angegebene. Letztere beruht darauf, dass die Neurofibrillen Molybdänsäure aufspeichern und diese dann mit basischen Farbstoffen unlösliche Verbindungen eingeht. Um Mitfärbung anderer Dinge möglichst zu vermeiden, wird eine Behandlung mit Alkalien und Salzsäure eingeschaltet. Beth e legt die Stücke zunächst in 3—7,5% Salpetersäure, härtet direkt in 95% Alkohol nach, legt sie sodann in:

Ammoniak	1 Teil
Wasser	3 Teile
96% Alkohol	8 Teile

1 Tag, dann in 96% Alkohol 6—12 Stunden, in:

Konzentrierte Salzsäure	1 Teil
Wasser	3 Teile
96% Alkohol	10 Teile

12—24 Stunden, in Alkohol 10—24 Stunden, in Wasser 2—6 Stunden, in 4% Lösung von weissem Ammonium molybdaenicum 24 Stunden, spült in Wasser ab, legt sie sodann in 96% Alkohol und bettet in Paraffin ein. Aufgeklebte Schnitte werden nach Entparaffinierung in destilliertes Wasser gebracht; sodann wird auf dem Objektträger eine Wasserschicht aufgeschichtet und er mit letzterer für 2—10 Minuten in den Wärmeschrank bei etwa 60° C eingestellt; nach Abgiessen des Wassers wird sodann in der gleichen Weise durch Aufschichten im Brutschrank mit Toluidinblau (1 : 3000) gefärbt, in 96% Alkohol differen-

ziert und nach Entwässerung in Balsam eingeschlossen. Ausser den Fibrillen sind nur die Kerne blau dargestellt.

Ramon y Cajal (186) stellt die Fibrillen braun auf gelbem Grunde dar, indem er die Stücke in 1,5–6 % Argentum nitricum-Lösung mindestens 4 Tage im Brutofen einlegt, wässert und 24 Stunden lang mit:

Pyrogallol	1 g
Wasser	100 ccm
Formol	5–10 ccm

behandelt. Sodann wird nachgehärtet und eingebettet. Die Schnitte werden einfach entwässert und eingeschlossen. Auch bei der oben erwähnten Bielschowskyschen Methode sollen die Fibrillen gut dargestellt sein.

6. Vitale Methylenblaumethode.

Von den beiden älteren Methoden, welche auch besonders zu Nervenzwecken angewendet werden, allerdings mehr in der Nervenhistologie als Histopathologie — der Golgischen und der Ehrlich'schen vitalen Methylenblaumethode — ist über erstere wenig besonderes Neues auszusagen. Höchstens wäre zu erwähnen, dass jetzt auch hier zum Härten Formol verwandt wird, z. B. von Kopsch (252) und ein Ersatz der Methode durch Imprägnierung mit Schwefelblei nach Kronthal (253), ganz gering modifiziert von Corning (254). Bei der von Ehrlich (57) 1885 inaugurierten vitalen Methode (57, 58, 59) ist die Suche nach Fixierung der Farbe — besonders wichtig, weil man die Stücke einbetten und in weit feinere Schnitte zerlegen kann — erfolgreich gewesen. Zuerst benutzte Dogiel (47–51) zu diesem Zweck pikriinsaures Ammonium; doch härtet dies gleichzeitig nicht genügend. Beide Postulate werden nun erfüllt durch das 1895 von Bethe (24) empfohlene molybdänsaure Ammonium, welches das Methylenblau in molybdänsaures Methylenblau überführt. Bethe fügte noch Wassersuperoxyd zur Oxydation der zunächst entstehenden Leukobase Salzsäure hinzu, sowie ferner eventuell noch zum Härten Chromsäure, welche das Salz nicht verändert, oder Osmiumsäure, welche mit dem Methylenblaumolybdat eine noch dunklere und in Alkohol unlöslichere Verbindung eingelit. Zum Einlegen der Stücke in ein derartiges Gemisch ist Gefrierpunkttemperatur nötig. Bequemer ist daher die von letzterer unabhängige, von Bethe später (26) angegebene Methode, eine Kombination seiner ersten mit dem von Dogiel empfohlenen pikriinsauren Ammonium. Bethe legt also die Stücke zunächst in die letztgenannte Lösung auf 10–15 Minuten und sodann direkt in eine ammoniummolybdathaltige Lösung. Als solche schlägt Bethe sechs neue

Kombinationen vor, welche allen Anforderungen entsprächen. Von diesen seien seine Nr. 3 und 6, welche zur nachherigen Einbettung am geeignetsten sind, hier erwähnt:

Ammoniummolybdat	1 g	Phosphormolybdänsäur. Natr.	1 g
$\frac{1}{2}$ % Osmiumsäure	10 ccm	$\frac{1}{2}$ % Osmiumsäure	10 ccm
Wasser	10 ccm	Wasser	10 ccm
Offiz. Salzsäure	1 Tr.	Offiz. Salzsäure	1 Tr.

Eventuell 1 ccm Wasserstoffsuperoxyd hinzusetzen.

In einem derartigen Gemisch bleiben die Stücke 4—12 Stunden. Sie werden dann gründlich ausgewaschen und eingebettet. Dogiel benutzt neuerdings (52, 53) eine vereinfachte Bethesche Flüssigkeit, nämlich 5—8 % wässrige Lösung von Ammoniummolybdat. Ramon y Cajal (183) fixiert wie Bethe (aber ohne Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd zur Lösung) und bringt die Stücke dann noch in:

Formol	40 ccm
1 % Platinachlorür	5 „
Wasser	60 „

Dem zum Nachhärten zu verwendenden absoluten Alkohol setzt er $\frac{1}{2}$ % Platinchlorürlösung hinzu und ebenso auch absolutem Alkohol, in welchen er die Schnitte zunächst einlegt.

Diese Färbung am lebenden und überlebenden Objekt besonders mit Methylenblau und Neutralrot wird nicht nur in der neurologischen Technik angewandt, sondern sie hat besonders in den zahlreichen Arbeiten Arnolds auch auf dem Gebiete der Zellstruktur- und Granulalehre unsere Kenntnisse bedeutend erweitert.

Bevor wir nunmehr das Nervensystem verlassen, möchte ich noch die Anwendung einer zu diesem Gebiet gehörenden Methode für ganz andere Zwecke erwähnen. Benda (19) nämlich hat gezeigt, dass die sogenannten Fettgewebsnekrosen des Pankreas und des umliegenden Fettgewebes sich bei Anwendung der Weigertschen Markscheidenbeize (2—4 Tage im Brutschrank) intensiv grün färben. Färbt man nun in Gefriermikrotomschnitten mit Fettponceau bzw. Sudan III das Fett rot und eventuell noch die Kerne mit Hämatoxylin blau, so resultieren sehr instruktive und schöne Bilder.

Fischler (258) hat ganz neuerdings gezeigt, dass es eine allgemeine Reaktion der Fettsäuren ist, fettsaure Kupfersalze zu geben und dass diese sich zwar in wässrigen Hämatoxylinlösungen nicht mit diesem verbinden (worauf es ja beruht, dass bei der Bendaschen Färbung sich die Kerne mit Hämatoxylin färben, die nekrotischen Stellen nicht), dass es aber bei Anwendung alkoholischer Hämatoxylinlösungen zur Lackbildung kommt. Es werden dann die nekrotischen Partien

ganz schwarz und geben auch im Weigertschen Borax-Ferricyankaliumgemisch diese Farbe nur sehr schwer ab. Fischler zeigte ferner, dass man ausser Fettsäuren auch Seifen darstellen und als solche erkennen kann, wenn man sie durch Zusatz von einem Calciumsalz, z. B. Calcium salicylicum, zur Härtingsflüssigkeit in unlösliche Calciumsalze umwandelt.

Die Chromsäure, welche ja ganz besonders im Nervensystem in ihren verschiedensten Kombinationen angewendet wird, hat nun noch eine Eigenschaft, welche sie auch für andere Zwecke wichtig macht und deren Erkenntnis wir auch erst den letzten Jahren verdanken. Eine bestimmte Gruppe von Zellen nämlich hat zur Chromsäure eine besondere Affinität; man nennt sie darum chromaffine Zellen und die Organe, in welchen sie hauptsächlich vorkommen, chromaffine Organe oder auch mit Kohn (112, 113, 114) Paraganglien. Diese Organe — das Zuckermandelsche, die Steiss- und Carotis-Drüse und vor allem das Nebennierenmark — gehören in das Gebiet des Sympathikus; doch kommen derartige Zellen z. B. auch nach Aschoff (11) im Paroophoron und in der Paradidymis bei Föten und Neugeborenen vor. Diese Zellen also sind nach Härtung mit Chromsäure z. B. im Orthschen Gemisch gelb bis braun tingiert. Färbt man dann mit polychromem Methylenblau, so nehmen die Zellen eine grasgrüne Farbe an (Pecnik [178], Stangl [208]). Diese Reaktion gehört auch deswegen in das Gebiet der pathologischen Histologie, weil aus jenen Zellen bestehende Tumoren (z. B. von Manasse [137] und Stangl [208] beschrieben) vorkommen.

Gehen wir nunmehr zu dem letzten Organ über, welches wir hier in den Kreis der Betrachtung ziehen wollen, nämlich dem

d) Blut.

Die Methodik dieses soll hier um so kürzer behandelt werden, als sie sich zu einem eigenen Gebiete ausgestaltet hat und als die Blutuntersuchung weit mehr zu den Funktionen des Klinikers gehört, so dass mir auf manchen Gebieten hier ausreichende eigene Erfahrung fehlt. Die Blutuntersuchung wird nach wie vor beherrscht durch die Deckglastrocknemethode Ehrlichs und durch die von diesem genialen Forscher angegebenen Farbkombinationen; auch die wesentlichen Punkte, auf die es hier ankommt, sowie die Einteilung der Leukocyten nach ihren Granula sind von ihm aufgestellt worden. Klassisch dargestellt findet sich alles dies in der 1898 erschienenen „Anämie“ von Ehrlich und Lazarus (60).

Auf zwei Farbkombinationen, die Ehrlich angegeben und empfohlen hat, bauen auch die neueren Vorschläge und Verbesserungen weiter, nämlich auf der Triacidmethode und sodann auf der Methylen-

blau-Eosinfärbung. Während das Ehrlichsche Triacid Orange G, Säurefuchsin und Methylgrün, die Philipp-Aronsonsche Modifikation desselben Orange G, Rubin S und Methylgrün in etwas anderen Verhältnissen enthält, ist neuerdings als Modifikation bekannt geworden das sogenannte panoptische Triacid Pappenheims (173), welches statt Methylgrün Methylenblau und zwar in Form des polychromen Methylenblau enthält. Von demselben Autor (174, 175) stammt ein sehr empfehlenswertes Gemisch von Methylgrün und Pyronin, welches später von Unna (221) etwas modifiziert ward. Kurz erwähnt sei hier, dass bei Schnittpreparaten, die auf Granula gefärbt werden sollen, Helly (257) als Härtungsmittel eine kleine Modifikation der Zenkerschen Flüssigkeit empfohlen hat. Sie enthält statt 5% Eisessig 5% Formol. Hierbei sollen sich die Granula der Zellen besonders gut darstellen lassen.

Ganz besonders zu erwähnen sind nun hier aber die neuen Forschungen des Prinzips und die praktischen Verbesserungen der sog. Romanowskischen (191) Methylenblau-Eosinfärbung. Diese Farbmethode ist besonders wichtig geworden, nicht nur (wofür sie ursprünglich angegeben war) für die Blutparasiten, vornehmlich die der Malaria, sondern auch für die Untersuchung auf verschiedene Leukocytengranula. Genaue Mischungsverhältnisse beider Farbstofflösungen stammen zunächst von Ziemann (246); sodann hat Nocht (165, 166, 167) gefunden, dass der eine wirksame Farbstoff, welcher mit Eosin vermischt werden muss, durch Einwirkung von Alkalien auf wässrige Methylenblaulösungen zustande kommt. Nocht nannte denselben „Rot aus Methylenblau“ und gab selbst eine Vorschrift, dieses durch Mischung von 1 g Methylenblau (Höchst) 0,5 g Soda und 100 ccm Wasser herzustellen und diese Lösung dann in bestimmtem Verhältnisse mit einer Eosinlösung zu mischen. Michaelis (152, 153, 154) fand dann, dass jenes „Rot aus Methylenblau“ das „Methylenazur“ sei. Er hat folgende Vorschrift zur Bereitung eines derartigen „polychromen“ Methylenblau und Mischung desselben mit Eosin angegeben, welche sehr empfohlen werden kann:

200 ccm einer 1% Methylenblaulösung
werden mit

10 ccm einer $\frac{1}{10}$ norm. Natronlaugenlösung
 $\frac{1}{4}$ Stunde gekocht und nach dem Erkalten
mit genau 10 ccm einer $\frac{1}{10}$ norm. Schwefelsäurelösung neutralisiert.

Es ist diese Lösung auch als „Azurblau“ von Grübler zu beziehen. Zu je 2 ccm dieser Lösung fügt Michaelis

10 ccm einer wässrigen 1% Eosinlösung hinzu.

Reuter (187) hat eine abweichende Ansicht über den wirksamen Farbbestandteil, dessen Niederschlag mit Eosin die spezifische Reaktion hervorruft, aufgestellt. Jene Niederschläge stellte er übrigens als Farbpulver rein dar, welches von Grübler zu beziehen und einfach in Alkohol plus Anilinöl zu lösen ist. Giemsa (80) hingegen konnte die Auffassung von Michaelis und dessen „Methylenazur“ durchaus bestätigen und er hat es erreicht, das Michaelissche Azur einfach und billig darzustellen, so dass auch dies bei Grübler zu beziehen ist. Nocht (168) stellt sich die entsprechende Farblösung jetzt durch Einwirkung von Silberoxyd auf Methylenblaulösungen (nach Laveran [119]) her. Er gewinnt das Silberoxyd durch Zusatz von Alkalien zu Höllesteinlösungen. Zu 100 ccm einer 1% Methylenblaulösung fügt er das aus 1 g Argentum nitricum gewonnene AgO hinzu und lässt 4—5 Tage stehen.

Auch eine einfache Methylenblau-Eosin-Lösung sei hier noch erwähnt, deren Mischungsverhältnisse auch an Schnittpreparaten gute und schöne Bilder geben. Es ist dies die von v. Willebrand (241) angegebene folgende:

Wässrige konzentrierte Methylenblaulösung und

0,5% Lösung von Eosin in 70% Alkohol

werden zu gleichen Teilen gemischt und

1% Essigsäure tropfenweise so lange hinzugesetzt, bis ein Kontrollpräparat zeigt, dass Eosinfärbung eintritt, d. h. etwa 10—15 Tropfen auf 50 ccm.

May und Grünwald (260) mischen 1 l 1‰ wasserlöslichen Eosins mit 1 l 1‰ Methylenblau medizin., filtrieren und stellen von dem getrockneten Rückstand eine gesättigte Lösung in Methylalkohol her. Für Blutpräparate sehr geeignet.

Bettmann (27) hat eine Färbung mit Neutralrot zur möglichst guten und schnellen Erkennung kernhaltiger roter Blutkörperchen empfohlen.

Die verschiedenen zur Bluttechnik gehörenden Methoden haben ihre besondere Anwendung für diejenigen Punkte, welche noch strittig sind und über welche daher noch besonders viel gearbeitet wird. Es sind dies einerseits die Lymphocyten betreffende Fragen und hier wieder die Hauptfragen, ob jene nämlich beweglich sind und Granula enthalten, wie neuerdings angenommen wird, und andererseits vor allem die Blutplättchen betreffende, ob sie nämlich eigene Gebilde sind, wie sie entstehen, ob sie einen Kern besitzen etc. Bei der Beweglichkeitsbeurteilung der Blutelemente spielt naturgemäss die Erhaltung des Blutstropfens eine grosse Rolle. Hier standen uns früher keine ausreichenden Methoden zur Verfügung und so bedeuten denn die von Deetjen (45) und Dekhuyzen (46) eingeführten einen erheblichen Fortschritt.

Deetjen (45) breitet das Blut zwischen Deckgläschen und einer Agarschicht aus; letztere giesst er auf einen Objektträger und beschneidet sie entsprechend. Der Objektträger wird dann auf etwa 40° C erwärmt und auf dem heizbaren Objektisch untersucht. Deetjen löst bei der Agarbereitung 5 g Agar in 500 ccm Wasser durch $\frac{1}{2}$ stündiges Kochen und filtriert, fügt aber dann gewisse Zusätze hinzu, welche den Blutbestandteilen gute Lebensbedingungen sichern oder sie eventuell sogar zu Bewegungen reizen. Als solche kommen zu 100 ccm der Agarlösung je 0,6 ccm Kochsalz oder 6,0—8,0 ccm einer 10% wässrigen Lösung von metaphosphorsaurem Natron oder 5,0 ccm einer 10% wässrigen Kaliumdiphosphatlösung in Betracht. Zur event. Fixierung lässt Deetjen 1% Osmiumsäure unter das Deckgläschen fliessen. Dekhuyzen (46) legt das Hauptgewicht auf sorgfältigste Reinigung und Sterilisation der Gefässe und Flüssigkeiten und fängt das Blut in isotonischer Kochsalzlösung auf (0,9—0,95%), der Bodensatz wird weiter verwendet.

Für die Malaria-Plasmodienfärbung werden die verschiedenen Arten der Romanowski-Färbung, wie oben erwähnt, verwandt. Sind nun aber nur wenige Parasiten vorhanden, so kann das Suchen derselben eine sehr mühselige Arbeit sein. Um auch dann diese rasch aufzufinden, hat Ross (196) ein eigenes Verfahren angegeben. Er streicht auf dem Deckgläschen einen sehr grossen Blutstropfen dick aus und giesst nach Lufttrocknung wässrige Eosinlösung darüber, so dass letztere das Hämoglobin (in etwa $\frac{1}{4}$ Stunde) aus dem nicht fixierten Präparat auszieht. Es wird sodann vorsichtig abgespült und getrocknet. Ruge (197) erkennt die Vorzüge dieser Methode durchaus an, sieht aber in der Nichtfixierung einen Nachteil, da beim Abspülen doch ein Teil der Blutschicht verloren geht. Er zieht daher aus derartig hergestellten Präparaten das Hämoglobin aus und fixiert dieselben gleichzeitig. Dies erreicht er durch Einlegen der Deckgläschen in 2% Formollösung, welcher 1% Essigsäure zugesetzt ist.

Um den Nachweis zu führen, ob überhaupt bei eingetrockneten Flecken etc. Blut vorliegt, gelten die alten Methoden. Ausserordentlich wichtig und forensisch von grösster Bedeutung sind nun die neuen Agglutinationsverfahren, welche uns gestatten — für die gerichtliche Medizin häufig noch wichtiger — in spezifischer Weise den Nachweis führen zu können, nicht nur ob Blut, sondern ob Blut von Menschen oder Tieren und von welcher Tierart vorliegt. Es sind dies die Methoden, welche sich an die Namen Uhlenhuth (216) und Wassermann (223, 224, 225) knüpfen und über deren Bezeichnung noch ein Prioritätsstreit (217, 226, 88) herrscht.

Alle mikroskopischen Methoden, welche bei Blutuntersuchungen verwandt werden, haben insofern eine Erweiterung gefunden, als eine

Feststellung der einzelnen Leukocytenformen etc. mit den dort üblichen Methoden jetzt vielfach auch auf andere Flüssigkeiten angewandt wird und als diese cytologische Untersuchung auch praktisch-diagnostisch von grösster Bedeutung geworden ist. Es handelt sich hier hauptsächlich um die Exsudate der Pleura und Peritonealhöhlen, auch um die mittels der Quinckeschen Lumbalpunktion gewonnenen Flüssigkeiten. Scheint der Grundsatz sich hier doch stets zu wiederholen, dass ein Überwiegen der mononukleären Form auf tuberkulöse Erkrankungen hinweist.

Überblicken wir dieses ganze Referat, so sehen wir, dass alle diese Fortschritte der Methodik mikroskopischen Erkennens auf Färbungen und chemischen Überlegungen bzw. Reaktionen beruhen. Im Gegensatz hierzu haben sich nun einige Forscher bemüht, unter Vermeidung aller Farben und nur durch vorsichtiges Zusetzen einiger weniger Chemikalien in das wirkliche Wesen vom physikalischen Bau der Zelle unter normalen und pathologischen Bedingungen etwas weiter einzudringen. Zu erwähnen sind hier vor allem die zahlreichen Arbeiten Albrechts (3, 4, 5) und die durch dieselben gewonnenen Vorstellungen von dem Bau der Oberfläche, des Kernes, des Protoplasmas etc., wie sie dem Elementarorganismus, der Zelle zukommen. Hierher gehören auch in einer gewissen Beziehung die Feststellungen von Kaiserling und Orgler (106, 170) über fettähnliche Stoffe, welche sie als „Myelin“ bezeichnen und welche die physikalische Eigenschaft besitzen, doppelt lichtbrechend zu sein, sonst aber chemisch den Fetten sehr nahe stehen. Im übrigen verstehen die verschiedenen Autoren unter diesem „Myelin“ sehr verschiedene Dinge.

Zum Schlusse möchte ich noch auf einige Bücher und Zeitschriften hinweisen, welche sich in dem unserem Referate zugrunde gelegten Zeitraume mit unserem Thema beschäftigten.

An erster Stelle der Zeitschriften steht hier natürlich die „Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie“, welche alle Neuerungen der mikroskopischen Technik, sei es in Originalarbeiten, sei es in ausführlichen Referaten zeitgemäss darstellt. Im „Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie“ findet sich neuerdings auch von Zeit zu Zeit am Schluss der Referate ein eigener Referatabschnitt „Technik und Untersuchungsmethoden“. Auch in dem neu gegründeten „Zentralblatt für normale und pathologische Anatomie mit Einschluss der Mikrotechnik“ findet sich, wie ja schon im Titel angedeutet, zum Schluss ein eigener Abschnitt „Technik“. Alle Neuerungen, welche auf die Technik der Blutuntersuchung Bezug haben, sind in der ebenfalls ganz neuen Zeitschrift „Folia hämatologica“ gleichfalls unter einer eigenen Rubrik dargestellt. Vielleicht darf ich noch erwähnen, dass auch in der „Deut-

schen Medizinischen Wochenschrift“ unter den ersten der neu eingefügten Sammelreferate sich ein solches über die „Fortschritte auf dem Gebiete der pathologisch-histologischen Technik“ aus der Feder des Referenten (95) befand.

Während wir früher keinen Leitfaden der theoretischen Seite der mikroskopischen Färbetechnik besaßen, sind in den letzten Jahren zwei derartige erschienen, ein umfangreicher „Grundriss der Farbchemie zum Gebrauche bei mikroskopischen Arbeiten“ von Pappenheim (177) und eine kleinere „Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen“ von L. Michaelis (155).

Von den beim praktischen Arbeiten gebräuchlichsten Handbüchern sind neue Auflagen erschienen, so die zweite der „pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden“ von Schmorl (205), die in überaus vollständiger Weise die technischen Verbesserungen seit der ersten Auflage berücksichtigt. Die „Mikroskopische Technik“ von Friedländer (78) seit 1889 bearbeitet von Eberth, erschien 1900 in sechster Auflage. Ganz neuerdings wurde auch von Kahldens (105) „Technik der histologischen Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate“ nach dem so plötzlich erfolgten Tode des Verfassers von Gierke bearbeitet, in siebenter Auflage neu herausgegeben, sowie ferner Böhm' und Oppels' „Taschenbuch der mikroskopischen Technik“ in fünfter Auflage. Unter einer Reihe anderer Bücher z. T. in fremden Sprachen, welche hier noch zu erwähnen wären, will ich nur noch die „Pathological Technique“ von Mallory und Wright (136) anführen, welche 1897 in erster, 1901 in zweiter und seitdem in dritter Auflage erschienen und welche Sektions-technik, bakteriologische und pathologisch-histologische Methoden umfasst, letztere allerdings in nicht allzu ausführlicher Form. Unter den Färbetechniken für einzelne Systeme sei nur die zweite Auflage der Pollackschen (180) für das Nervensystem genannt. Ausser der zweiten Auflage der „Grundzüge der mikroskopischen Technik“ von Lee-Mayer (Berlin 1901) wäre auch der „Kursus und Atlas der Histologie“ von Aschoff und Gaylord (12) hier zu erwähnen. Hier sind bei den einzelnen pathologischen Prozessen stets die für den Praktiker zu ihrer Darstellung geeignetsten Methoden angegeben, was wohl manchem derselben willkommen sein dürfte. Und last not least möchte ich die dreibändige gross angelegte „Enzyklopädie (61) der mikroskopischen Technik“ anführen, welche, herausgegeben von Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin und Weigert, vor allem in einem grossen Teil ihrer zusammenfassenden Artikel aus den berufensten Federn zur leichten Orientierung ausserordentlich beiträgt.

2. Lehr- und Handbücher, Grundrisse, Atlanten etc.

Von

O. Lubarsch, Gross-Lichterfelde.

Literatur.

1. Abel, R., Taschenbuch für den bakteriologischen Praktikanten. 6. Aufl. Würzburg. A. Stubers Verlag. 1901.
2. Aschoff, L., und H. Gaylord, Kursus der pathologischen Histologie mit einem mikroskopischen Atlas. Wiesbaden. Verlag von J. F. Bergmann. 1900.
3. Besson, A., Technique microbiologique et sérothérapique. Paris. Librairie J. B. Baillière et fils. 1898.
4. Birch-Hirschfeld, F. V., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. I. 1. u. 2. Abteilung. 5. Aufl. Verlag von J. C. Vogel, Leipzig 1896 u. 97.
5. Boehm, A., und A. Oppel, Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 5. Aufl. München u. Berlin. Verlag von R. Oldenburg. 1904.
6. Bollinger, O., Atlas und Grundriss der pathologischen Anatomie. 2. Aufl. München. Verlag von J. C. Lehmann. 1901.
7. Bordoni-Uffreduzzi, Manuale tecnico di batteriologia. Mailand. Fr. Vallardi. 1894.
8. Borst, M., Die Lehre von den Geschwülsten. Mit einem mikroskopischen Atlas. 2 Bände. Wiesbaden. Verlag von J. F. Bergmann. 1902.
9. Bouchard, Ch., Les microbes pathogènes. Paris. Librairie J. B. Baillière et fils. 1892.
10. Brandeis, Traité élémentaire d'histologie pathologique. Paris. A. Maloine. 1899.
11. Busse, Das Obduktionsprotokoll. Berlin 1903. Verlag von R. Schoetz. 2. Aufl.
12. Coine, P., Traité élémentaire d'anatomie pathologique. Paris 1894.
13. Dürck, H., Atlas und Grundriss der speziellen pathologischen Histologie. München. Verlag von J. F. Lehmann. 1900 u. 1901.
14. Derselbe, Atlas und Grundriss der allgemeinen pathologischen Histologie. München. Verlag von J. F. Lehmann. 1903.
15. Eberth-Friedländer, Mikroskopische Technik. VI. Aufl. 1900.
16. Enzyklopädie der mikroskopischen Technik mit besonderer Berücksichtigung der Färbetechnik herausgegeben von P. Ehrlich, R. Krause, M. Mosse, H. Rosin und C. Weigert. Urban und Schwarzenberg. Berlin-Wien 1903.
17. Flatau, Jacobsohn, Minor, Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems. Berlin. S. Karger. 1904.
18. Flügge, C., Die Mikroorganismen. Mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Infektionskrankheiten. Dritte völlig umgearbeitete Auflage. Leipzig. F. C. Vogel. 1896.

Lubarsch - Ostertag, Ergebnisse. IX. Jahrgang, II. Abteilung.

19. Fraenkel, E., Mikrophotographischer Atlas zum Studium der pathologischen Mykologie des Menschen. 1. Band (5 Lieferungen). Hamburg. Graefe u. Sillern. 1900—1901.
20. Graupner, R., und F. Zimmermann, Technik und Diagnostik am Sektionstisch. 2 Bände (Bd. 1. Text, Bd. 2. Atlas). Zwickau. Verlag von Förster und Borries. 1899.
21. Grawitz, E., Klinische Pathologie des Blutes. Berlin. Verlag von O. Enslin. 1. Aufl. 1896. 2. Aufl. 1902.
22. Günther, C., Einführung in das Studium der Bakteriologie. 5. Auflage. Leipzig. G. Thieme. 1902.
23. v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. Berlin. Verlag von A. Hirschwald. 1902.
24. Heim, L., Lehrbuch der bakteriologischen Untersuchung und Diagnostik. Stuttgart. Ferd. Enke. 1894. 2. Auflage. 1898.
25. Israël, O., Praktikum der pathologischen Histologie. Berlin. A. Hirschwald. 1893. 2. Aufl.
26. v. Kahldeu-Gierke, Technik der histologischen Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate. 7. Aufl. Jena. G. Fischer. 1904.
27. Kaufmann, E., Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin. G. Reimer. 1. Aufl. 1896. 2. Aufl. 1901. 3. Aufl. 1904.
28. Kitt, Th., Leitfaden der Bakteriologie für Tierärzte. 3. Auflage.
29. Krehl, L., Pathologische Physiologie. Leipzig. C. F. Vogel. 2. Aufl. 1898. 3. Aufl. 1904.
30. Lanceraux et Lackerbauer, Atlas d'anatomie pathologique. Paris. G. Masson. 1870.
31. Langerhans, R., Grundriss der pathologischen Anatomie. Berlin. S. Karger. 3. Aufl. 1902.
32. Letulle, M., Anatomie pathologique. Paris. Georges Carré et C. Naud. 1897.
33. Levy, E., und S. Wolf, Bakteriologisches Notiz- und Nachschlagebuch. Strassburg. Friedr. Bull. 1897.
34. von Limbeck, Dr. R., Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes. Jena. G. Fischer. 2. Aufl. 1896.
35. Lukjanow, Allgemeine Pathologie der Zelle. Leipzig. Veit & Co. 1891.
- 35a. Derselbe, Grundzüge der allgemeinen Pathologie des Gefäßsystems. Ebenda 1894.
36. Derselbe, Grundzüge der allgemeinen Pathologie der Verdauung. Ebenda 1899.
37. Lustig, A., Patologia generale Milano società editrice libraria. Bd. I. 1901. Bd. II. 1902.
38. Mac Farland, Textbook of pathology. Philadelphia. W. B. Saunders u. Co. 1904.
- 38a. Mallory und Wright, Pathological Technique. 1. Aufl. 1897. 2. Aufl. 1901. 3. Aufl. 1904.
39. Martius, F., Pathogenese innerer Krankheiten. Leipzig u. Wien. Fr. Deuticke. 1899—1903.
40. Meissner, P., Grundriss der pathologischen Anatomie. Berlin. P. Nitschmann. 1904.
- 40a. Michaelis, L., Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen. 1902.
41. Migula, W., Die Bakterien. Leipzig. J. J. Weber. 1891.
42. Nauwerk, C., Sektionstechnik. 4. Auflage. 1904. Jena, G. Fischer.
43. Lehmann-Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. München. J. F. Lehmanns Verlag. 1. Aufl. 1896. 2. Aufl. 1899. 3. Aufl. 1904.
44. Newberry Hall, H., A compend of general pathology and morbid anatomy. Edinburgh und London. Y. J. Pentland. 1894.
45. Orth, J., Pathologisch-anatomische Diagnostik. Berlin. A. Hirschwald. 6. Aufl. 1900.
46. Derselbe, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 9. und 10. Lieferung. Auge bearbeitet von R. Greeff. Berlin. A. Hirschwald. 1902 u. 1903.
47. Pappenheim, A., Grundriss der Farbchemie. Berlin. A. Hirschwald. 1901.
48. Pizzini, L., Microbiologia. Milano. Ulrico Hoepli 1901.

49. Ponfick, E., Topographischer Atlas der medizinisch-chirurgischen Diagnostik. Jena. G. Fischer. 1901—1903.
50. Ramón y Cajal, Manual de anatomia patologica general. Madrid. Nicolás Moya. 1896. 2. Aufl.
51. Ribbert, H., Lehrbuch der pathologischen Histologie. Bonn. Fr. Cohen. 1896.
52. Derselbe, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie. Leipzig. F. C. Vogel. 1901.
53. Derselbe, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Leipzig. F. C. Vogel. 1902.
54. Derselbe, Geschwulstlehre. Bonn. Fr. Cohen. 1904.
55. v. Rindfleisch, E., Elemente der Pathologie. Leipzig. W. Engelmann. 3. Aufl. 1896.
56. Schenk, L., Grundriss der Bakteriologie. Wien u. Leipzig. Urban u. Schwarzenberg. 1893.
57. Schmaus, H., Grundriss der pathologischen Anatomie. Wiesbaden. J. F. Bergmann. 7. Aufl. 1904.
58. Derselbe und Sacki, Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarkes. Wiesbaden. J. F. Bergmann. 1901.
59. Schmorl, G., Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Leipzig. F. C. Vogel. 3. Aufl. 1902.
60. Derselbe, Steroskopisch-photographischer Atlas der pathologischen Anatomie des Herzens und der grösseren Blutgefässe. München. J. F. Lehmann. 1901.
61. Sieveking, H., and H. Jones, Manual of pathological anatomy. Second Edition revised by J. Payne. London. J. u. A. Churchill. 1875.
62. Solá, G., Patologia general y Anatomia patológica. Madrid. 1893.
63. Türk, W., Vorlesungen über klinische Hämatologie. I. Teil. Wien. Braumüller 1904.
64. Unna, P., Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut. Hamburg und Leipzig. L. Voss. 1898—1903.
65. Wassermann-Kolle, Handbuch der pathologischen Mikroorganismen. 4 Bände und 1 Atlas. Jena. G. Fischer. 1903—1904.
66. Ziegler, E., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena. G. Fischer. 10. Aufl. 1902.

Das reichhaltige Literaturverzeichnis, das ich unter möglichster Berücksichtigung auch der ausländischen Literatur und unter Heranziehung solcher Bücher, die in der ersten Besprechung der Lehrbücher (Jahrg. I, Abt. 2) nicht berücksichtigt waren, zusammenstellen konnte, zeigt, dass jedenfalls ein erhebliches subjektives und objektives Bedürfnis für die Sammlung des Lehrstoffes besteht. Es ist nun natürlich nicht meine Absicht, all die 67 angeführten Werke einer kritischen Besprechung zu unterwerfen, obgleich mir viele davon durch die Verleger mit diesem Wunsche zugeschickt worden sind. Das würde die Leser langweilen und hätte mir die Verpflichtung auferlegt, jedes einzelne gewissenhaft durchzustudieren, wozu es mir an Zeit und auch an Lust fehlte. Wohl aber habe ich alle angeführten Werke so eingehend geprüft, dass ich an die Prüfung einige allgemeine Betrachtungen anknüpfen und die verschiedenen Werke wenigstens gruppenweise besprechen kann. — Es ist eine interessante Aufgabe, die Frage zu beantworten, wie sich in diesen Grundrissen, Lehr- und Handbüchern der Gang und die Entwicklung unserer Wissenschaft und der Fortschritt der Lehrmethoden widerspiegelt und es wäre sogar verlockend, einige einzel- und völker-

psychologische Betrachtungen einzustreuen, wenn man die verschiedenen, gleiche Stoffe behandelnden Werke der verschiedenen Autoren verschiedener Nationalität miteinander vergleicht. Wenn in unserem Zeitalter der Technik die Anzahl der die technischen Untersuchungsmittel behandelnden und hier erwähnten Bücher keine ungewöhnlich grosse ist, so mag das zunächst daran liegen, dass mir einige Veröffentlichungen entgangen sind; weiter aber auch daran, dass nur eine Anzahl der hierher gehörigen Bücher auch wirklich Erfolg haben und dem praktischen Bedürfnis nachkommen.

Unter den mit der bakteriologischen Technik und Diagnostik sich beschäftigenden Werken tritt selbst in den kleineren Nachschlage- und Taschenbüchern von Abel (1) und Sidney Wolf deutlich hervor, wie kompliziert allmählich die einst so einfache bakteriologische Technik und noch mehr die Bestimmung der Bakterien geworden ist; sehr deutlich zeigt dies ein Vergleich des Kapitels Typhusbacillendifferentialdiagnose aus der 1. und 6. Auflage des Abelschen Büchleins, das übrigens nicht nur in diesem Kapitel in der neuesten Auflage erheblich verbessert worden ist und an Umfang mehr als das Doppelte zugenommen hat. Noch mehr zeigt sich dies natürlich in den umfangreicheren Werken von Bordoni-Uffreduzzi (7), Heim (24) und Besson (3), in dem auch die Serotherapie und die experimentellen Methoden eingehendere Berücksichtigung gefunden haben. Freilich haben diese Bücher, weil das grössere studierende und ärztliche Publikum eine immer stärker werdende Abneigung gegen umfangreichere Werke dokumentiert, keine so zahlreichen Auflagen aufzuweisen, und sind daher bei der raschen Entwicklung dieser Wissenschaft zum Teil bereits veraltet. — Unter den Techniken der pathologischen Histologie erfreuen sich, wie bisher, des grössten Beifalls die von Schmorl (59) und von Kahl den (26), von denen letztere nach dem Tode des Verfassers in der 7. Auflage von E. Gierke neu bearbeitet und vermehrt ist; von den in erster Linie der normalen Histologie gewidmeten Büchern sind besonders die Eberth-Friedländersche Technik (15), weil sie auch die Pathologie eingehend berücksichtigt, und das Taschenbuch von Boehm-Oppel (5) zu empfehlen, weil es überall und besonders auch für die einzelnen Organe sehr reichhaltige und genaue Angaben bringt, weniger eingehend ist dagegen die histologische Technik bei Mallory-Wright (38a) behandelt, die mehr Gewicht auf Sektions- und bakteriologische Technik legen. — Eine grosse Bereicherung und Vertiefung unserer Kenntnisse liefern die Werke, die sich auch mit den Prinzipien der Färbetechnik beschäftigen, L. Michaelis' Einführung in die Farbstoffchemie (40a), vor allem aber Pappenheims Grundriss der Farbstoffchemie (47) und die Enzyklopädie der mikroskopischen Technik von Ehrlich-

Weigert (16); namentlich dieses Sammelwerk bringt eine grosse Reihe von überaus wertvollen Artikeln aus dem gesamten Gebiete der mikroskopischen Technik, die meist von hervorragenden Spezialarbeitern verfasst sind. Besonders möchte ich hier hervorheben die Artikel Färbungen (A. Fischel, Prag), Injektion der Blut- und Lymphgefässe (Hoyer jun., Krakau), Knochen und Zähne (Schaffer, Wien), Mikrophotographie (Zoth, Graz), Nervensystem (Nissl, Heidelberg) und Neurogliafärbung (Weigert, Frankfurt a. M.).— Von den Sektionstechniken erfreut sich diejenige Nauwerks (42) berechtigten Beifalls; auch die in der Technik und Diagnostik von Graupner und Zimmermann (20) eingestreuten Angaben über die Sektionstechnik sind gut und von zum Teil vorzüglichen, wenn auch vielleicht an Zahl nicht genügenden Abbildungen begleitet: ihrer Benutzung zu rein technischen Zwecken steht eben nur entgegen, dass entsprechend der Anlage des Buches die technische Angaben durch solche diagnostischen Inhalts unterbrochen werden und dadurch die Übersichtlichkeit des Ganzen beeinträchtigt wird. — Eine eigenartige Stellung nimmt das Buch Busses (11), „Das Obduktionsprotokoll“ ein. Busse hat ebenso, wie viele andere pathologische Anatomen empfunden, welch schwerer Missstand darin liegt, dass gerade die für unsere Behörden als die eigentlichen Sachverständigen in Obduktionsangelegenheiten geltenden Ärzte, die Kreis- und Gerichtsärzte, in der Regel so ungemein wenig davon verstehen und er hat, in der Hoffnung durch Anleitung und Schemata, durch Angaben zur Abfassung eines vollständigen und ordnungsmässigen Protokolles, Abhilfe oder wenigstens Besserung schaffen zu können, sein Buch verfasst. Es handelt sich bei dem erwähnten Missstand geradezu um eine öffentliche Kalamität, auf die zuerst nachdrücklich hingewiesen zu haben ein grosses Verdienst von A. Heller in Kiel ist, wenn er auch noch nichts damit erreicht hat. Dass aber durch ein Buch, auch wenn es noch so geschickt und trefflich abgefasst ist, wie das von Busse, wirklich etwas erreicht und gebessert wird, glaube ich nicht. Im Gegenteil: ich fürchte, je mehr Schemata man gibt, je mehr man die Herren beamteten Ärzte, die schon jetzt sklavisch am Virchowschen Schema kleben, an die Benutzung von Büchern bei der Sektion gewöhnt, um so mehr wird man sie in dem alten Schlendrian bestärken und einzusehen verhindern, dass die Vornahme von Leicheneröffnungen nicht zu den Bureauarbeiten gehört, sondern eine geistige, wissenschaftliche Arbeit ist, bei der der Ausführende Auge und Kopf anzustrengen hat. Das worauf es ankommt: die Kunst, das wesentliche vom unwesentlichen zu trennen, zu wissen, wo vom Schema abgewichen werden darf und muss, was für und wie Organe und Organteile zur mikroskopischen Untersuchung zur Aufklärung eines Falles benutzt werden müssen, kann aus Büchern nicht gelernt werden und

das wird der Kreisarzt, der selbst in grösseren Städten jährlich höchstens seine 20—30 Sektionen von meist total verfaulten Leichen zu machen hat, nie lernen, zumal wenn sich zur mangelhaften Schulung und Unwissenheit der übliche Beamtendünkel in trautes Vereine gesellt. Hier kann nur ein radikales Eingreifen etwas nützen, das sowohl bei Juristen wie Medizinern einzusetzen hat. Der Staatsanwaltschaft muss es klar gemacht werden, dass es im Interesse der öffentlichen Rechtspflege liegt, wenn die Frage, ob eine Leiche gerichtlich sezirt werden soll oder nicht, in spätestens 24 Stunden unbedingt erledigt wird — denn Leichen werden, wie Heller so schön bemerkt, durch Lagern nicht besser, wie Aktenstücke — und zur Vornahme der gerichtlichen Sektionen muss, wo dies irgend möglich und durchführbar ist, stets ein pathologischer Anatom hinzugezogen werden — es genügt ja auch gesetzlich ein „beamter Arzt“; dann werden auch die Herren Kreisärzte bei den Sektionen selbst etwas lernen können. Dass ausserdem bei der Prüfung für Kreisärzte auch auf Kenntnisse in der gerichtlichen und pathologischen Anatomie Wert gelegt werden, eine mindestens halbjährige Tätigkeit an einem pathologischen Institute vorgeschrieben und die Prüfung selbst nicht hauptsächlich in die Hände von vortragenden Räten aus dem Kultusministerium gelegt werden sollte, braucht als fast selbstverständlich kaum besonders hervorgehoben zu werden.

Ich wende mich nun zu den zahlreichen Grundrissen und Leitfäden der allgemeinen Pathologie, pathologischen Anatomie und Histologie, sowie Bakteriologie. Man kann diese, ähnlich wie die grösseren Lehrbücher, in mehrere Gruppen teilen: nämlich 1. solche, die die theoretischen Vorlesungen über allgemeine Pathologie, pathologische Anatomie etc. zu ersetzen oder vorzubereiten und ergänzen bestimmt sind, 2. solche, die zum Gebrauch bei den praktischen Übungen (Sektions- und Demonstrationskurs, mikroskopischer Kurs, diagnostische Übungen) dienen sollen. Auch hier erhebt sich die Frage, in wie weit Bücher dazu überhaupt imstande sind, und wie sie beschaffen sein müssen, um ihren Zweck zu erfüllen. Es ist daher lehrreich und anziehend, die Vorreden zu diesen Büchern zu durchmustern und miteinander zu vergleichen. Brandeis (10) geht davon aus, dass es keine medizinische Wissenschaft gibt, die bei den Studenten so unbeliebt ist, wie die pathologische Anatomie und Histologie („S'il est une branche de l'enseignement médical, frappée par les étudiants d'un ostracisme rigoureux, c'est à coup sûr l'histologie pathologique“). Die Schuld sieht er in den Lehrbüchern, von denen ein Teil zu umfangreich, die Anfänger abschrecke (des traités magistraux mais volumineux, qui font dès l'abord reculer les novices“), ein anderer Teil durch ihre Kürze und Trockenheit, so-

wie den Mangel an Abbildungen dem Leser kein Interesse abgewinne. Sein Buch soll dagegen ein „livre pratique“ sein, „qui pourrait rendre des services en montrant l'anatomie pathologique moins obscure qu'on ne la croit généralement“. Auch Newberry Hall (44) will mit seinem Werkchen die Lehrbücher mehr ergänzen als ersetzen („this work is merely an accessory, rather than a substitute“), aber doch zugleich dazu beitragen, dass die Studenten ihre Kenntnisse vertiefen können („it is trusted, that the work will be found useful to the physician who may wish the gist of a subject, as well to the student who may wish to intensify his knowledge“). Bollingers (6) Grundriss soll zur Ergänzung des Unterrichts am Leichentisch und der Demonstrationskurse dienen; dabei wird aber auf die Bedeutung der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie in gebührender Weise hingewiesen und die Worte Rokitanskys zitiert, „dass die pathologische Anatomie die Grundlage nicht nur des ärztlichen Wissens, sondern auch des ärztlichen Handelns sein müsse“. Schmaus beabsichtigt, „dem Studierenden bei seinem ersten näheren Herantreten an die pathologische Anatomie einen Leitfaden in die Hand zu geben, der es ihm ermöglicht, dieses ausgedehnte Gebiet insoweit systematisch durcharbeiten, als dasselbe für ihn notwendig ist“. Man sieht aus diesen Beispielen, die noch vermehrt werden könnten, wie verschieden die Meinungen der einzelnen Autoren über Aufgabe und Einrichtung solcher Leitfäden ist. Franzosen und Amerikaner wollen bald nur anregen, bald zur Vertiefung der Kenntnisse beitragen und das in Büchern von 200 (Newberry Hall) bis 300 kleinen Seiten (Brandeis) erreichen, dabei gleichzeitig für Studierende und Ärzte schreiben. Auch Meissner (40), der auf 370 Seiten die allgemeine und spezielle pathologische Anatomie behandelt, will besonders dazu beitragen, das bei der Sektion Gesehene in kurzen Zügen zu erläutern und das im Drange des Studiums und der Praxis Entschundene wieder aufzufrischen. — Es ist hier bereits ein Punkt, wo die prinzipielle Kritik einzusetzen hat. Ist es überhaupt möglich, einen Grundriss, Leitfaden oder einführendes Lehrbuch zu schreiben, das einerseits geeignet ist, den Studenten in das Studium einer Wissenschaft einzuführen, sein Interesse anzuregen und andererseits den Bedürfnissen des praktischen Arztes entgegen zu kommen? Ich muss auf Grund meiner zehnjährigen Erfahrungen als akademischer Lehrer und meiner fünfjährigen als Lehrer und Berater von Ärzten, sowie auf Grund des Studiums der einschlägigen Bücher diese Frage verneinen. Es ist eine eigentümliche Erscheinung, dass allerdings die überwiegende Mehrheit der Studenten das Studium der pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie, sei es, dass es ihnen in Form von praktischen Übungen, sei es in Form theoretischer Vorlesungen entgegentritt, nach Möglichkeit fliehen, um dies nachher

als praktische Ärzte, wenn sie nicht ganz in handwerksmässiger Ausübung ihres Berufes untergehen, aufs tiefste zu bereuen. Die Gründe dafür sind sehr verschiedenartige: sie liegen teils in der Schwierigkeit der Materie, teils gerade in der Exaktheit unserer Wissenschaft und Methode; wodurch die Studenten der ihnen unangenehmen Gefahr, sich vor ihren Kommilitonen zu blamieren, besonders ausgesetzt sind. Dazu kommt, dass der Student, wenn er die fünf vorklinischen Semester hinter sich hat, förmlich nach der Bekanntschaft mit der praktischen Medizin lechzt und am besten auf seine Kosten zu kommen hofft, wenn er sich von einer Klinik in die andere stürzt, wobei auch, so lange er noch nicht Praktikant ist, weder an sein Denkvermögen grosse Anforderungen gestellt werden, noch die Gefahren der Blamage drohen. Da ferner sehr viele Studierende nicht „vitae“ lernen, sondern „examinibus“, kommt die angeblich verbesserte neue Examensordnung ihrer Abneigung gegen theoretische Wissenschaften erheblich zur Hilfe — wo den kleinen Spezialitäten fast eine grössere Bedeutung zugemessen ist, als derjenigen Disziplin, die die Grundlage der wissenschaftlichen Medizin bildet, und mehr Wert darauf gelegt wird, den Arzt zu einem tüchtigen Techniker, als zu einem denkenden, die Grundlagen seiner Wissenschaft beherrschenden Künstler heranzubilden. Die Neigung, die Bedeutung der pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie herabzudrücken, über die auch auf der letzten Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft von Heller, Orth, Ponfick, Aschoff u. a. mit Recht geklagt wurde, entspricht aber zu sehr den Wünschen unserer regierenden Medizinalbeamten, als dass nach dieser Richtung auf Besserung in absehbarer Zeit zu hoffen wäre. So kommt es, dass in der Tat viele Studierende sich ihre Weisheit aus den kleinen Leitfäden und Grundrissen zu holen suchen, wo es irgend die geringen Anforderungen eines gutmütigen Examinators gestatten. Diesen Ansprüchen kommen die Bücher von Brandeis (10), Coine (12a), Meissner (37), Newberry Hall (44), ja selbst Langerhans (31) gewiss entgegen — aber mehr kann man von ihnen kaum sagen. Brandeis zeichnet sich zwar durch eine gewisse Flottheit und Eleganz der Darstellung aus — gibt aber fast nur schlecht schematisierte Abbildungen; bei Newberry Hall sind wenigstens einige und bei Meissner die meisten Abbildungen brauchbarer, aber bei ersterem ist der Text gar zu dürftig, bei letzterem ist er zwar ausführlicher und nicht ungeschickt, aber den erstrebten Zweck, auch dem praktischen Arzte zu dienen, kann er nicht erfüllen. Denn die Interessen des Praktikers sind doch ganz andere; wenn er überhaupt an die pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie Fragen stellt, wünscht er stets bestimmte Beziehungen zum Krankheitsbild, womöglich auch zum Erfolge seiner Therapie, zu erhalten, und etwas derartiges

sucht er nicht nur in den Grundrissen und kurzen Lehrbüchern, sondern nicht selten sogar in den ausführlichen Lehrbüchern vergeblich. Deswegen sollte man es ganz aufgeben, Grundrisse und Leitfäden zum Gebrauche für praktische Ärzte zu empfehlen, wie sich auch gerade die besten derartigen Werke von Schmaus (57), Rindfleisch (55), Bollinger (6), Dürck (13, 14) nur an die Studierenden wenden — auf bestimmte Ausnahmen wird unten noch näher eingegangen werden. — Trotz alledem sind Grundrisse und Leitfäden nicht nur für Studenten, mit Rücksicht auf Examina, ein Bedürfnis, sondern besitzen auch eine innere Berechtigung, wenn sie in der Hauptsache darauf ausgehen, anzuregen oder den Unterricht zu ergänzen und das Notwendigste festzulegen, was der Mediziner — nicht für die Examina — sondern zur Erlangung wissenschaftlicher Reife wissen muss. Am notwendigsten erscheinen mir daher solche Werke, die zur Ergänzung für die praktischen Kurse bestimmt sind, denn gerade auf diesem Gebiete bestehen zur Zeit noch die schwersten Mängel. Für die Vorlesungen der allgemeinen Pathologie und speziellen pathologischen Anatomie könnten solche ergänzenden Bücher noch am ehesten entbehrt werden, wenn nicht, wie vorher schon bemerkt, die Studenten solche Vorlesungen nach Möglichkeit zu meiden pflegten oder doch bei dem Hauptgewicht, das auf die praktischen Fächer gelegt wird, nicht mit der nötigen Frische aufnehmen können. Deswegen sind solche Bücher, die trotz ihrer Kürze so anregend geschrieben sind wie Rindfleischs Elemente der Pathologie (55), oder die in so ausgezeichnete Weise die wesentlichen und hauptsächlichen Dinge vor den mehr nebensächlichen hervorheben und zudem so ausgezeichnete Abbildungen enthalten, wie der Grundriss von H. Schmaus (57), hervorragend gute Lehrmittel und für die Studierenden auch der höheren Semester noch gut geeignet. Auch für den Grundriss von Langerhans (31) würde ähnliches gelten, wenn er nicht gar zu starr an alten Virchowschen Ansichten auch in Einzelheiten festhielte, den histologischen Veränderungen eine im allgemeinen zu geringe Beachtung schenkte und in der Untersuchungsmethodik, wie die Abbildungen zeigen, einen zu einseitigen Standpunkt einnahm. In dieser Hinsicht bietet selbst die 3. Auflage keinen erheblichen Fortschritt dar, während man dem Buche von Schmaus das Lob spenden muss, dass es mit jeder Auflage dem Ideal eines guten Grundrisses immer näher kommt. — Von grösserer Wichtigkeit erscheinen mir aber diejenigen Grundrisse und kurzen Lehrbücher, die sich an die praktischen Kurse der pathologischen Anatomie und Histologie anschliessen. Denn gerade auf diesen Gebieten bedarf der Unterricht dringend einer Ergänzung, weil es hier aus zahlreichen äusseren Gründen sehr schwierig ist, jedem einzelnen Teilnehmer der Kurse gerecht zu werden. Bei den

Sektionskursen pflegen nur die in grösserer Nähe der Sezierenden Befindlichen von den technischen und diagnostischen Unterweisungen erheblich zu profitieren und auch bei den mikroskopischen Kursen hängt es, je grösser die Zahl der Teilnehmer ist, um so mehr vom Eifer des Einzelnen ab, ob er wirklich sieht, was er sehen soll. Mehr noch wird die Ausnutzung des Materials in den Demonstrationskursen erschwert; hier soll der Teilnehmer dem Vortrage des Dozenten folgen und gleichzeitig die Präparate genau betrachten und untersuchen und zwar zu einer Zeit, wo bereits über einen neuen Fall gesprochen wird, je grösser das Material und je grösser der Zuhörerkreis, um so stärker die Anforderungen, die an den Zuhörer gestellt werden. Hier hilft selbst reichhaltige Heranziehung des Projektionsapparates nicht genügend, wie andererseits an Orten, wo nur geringes Material ist, die Ergänzung durch die pathologisch-anatomische Sammlung — trotz aller Fortschritte, die die Konservierungstechnik gemacht hat — nur ein Notbehelf ist. Für alle diese Fälle sind als Hilfs- und ergänzende Mittel die mit guten Abbildungen versehenen Werke als grosse Fortschritte zu begrüessen und hier ist auch das Feld, wo gleichzeitig die Bedürfnisse des Studenten und des Arztes befriedigt werden können. Es ist ein grosser Fortschritt, dass das Bedürfnis, auch den Anschauungsunterricht durch verhältnismässig billige Lehrmittel zu ergänzen, immer mehr gefühlt und befriedigt worden ist. Von den Werken, die zur Ergänzung des Demonstrations- und Sektionskurses bestimmt sind, seien in erster Linie die von Bollinger (6) und Orth (45) genannt, von denen das letztere in seiner jetzigen Form und mit den zahlreichen, aus dem grossen Lehrbuch von Orth übernommenen schönen Abbildungen zugleich ein kürzeres Lehrbuch darstellt. Auch die Technik und Diagnostik von Graupner-Zimmermann (20), die unter den Auspizien Birch-Hirschfelds entstanden ist, ist sowohl in Hinblick auf den Text, wie besonders auch die Abbildungen ein sehr empfehlenswertes Werk. — Unter der pathologischen Histologie gewidmeten kürzeren Werken können wir zwei Gruppen unterscheiden: diejenigen, die den Hauptnachdruck auf die Abbildungen legen und sich daher auch als Atlas und Grundriss bezeichnen, und diejenigen, bei denen trotz zahlreicher Abbildungen der Hauptwert auf den Text gelegt wird und die dann auch mehr die Form eines Lehrbuches angenommen haben. Von der ersten Gruppe sind die Werke von Aschoff-Gaylord (2) und Dürck (13, 14) schon hier hervorzuheben, obgleich noch bei der Besprechung der Atlanten näher auf sie eingegangen werden soll. Beide Werke verfolgen den gleichen Zweck — bei den pathologisch-histologischen Kursen und bei etwaigen selbständigen pathologisch-histologischen Arbeiten als Führer und Helfer zu dienen — und sind doch in der Anlage und Ausführung erheblich

unterschieden. Das dreibändige Werk Dürcks — in dem ein umfangreicher Band der allgemeinen pathologischen Histologie allein gewidmet ist — trägt in seinem Text mehr den Charakter eines kurzen Lehrbuches, in dem ähnlich wie in den Vorlesungen die allgemein- und speziell-pathologischen Kapitel kurz und übersichtlich abgehandelt werden, während die sowohl vorzüglich ausgewählten als auch ausgeführten Reproduktionen mikroskopischer Präparate als Demonstrationsobjekte dienen, ähnlich wie die entsprechenden Vorlesungen an Wert erheblich gewinnen, wenn während des Vortrags Projektionsbilder mikroskopischer Präparate vorgezeigt werden. Das Werk von Aschoff-Gaylord schliesst sich dagegen enger an die Methode des mikroskopischen Kursus an — ist ja auch als „Kursus der pathologischen Histologie“ bezeichnet —, in dem sowohl ziemlich eingehende Ausführungen über die mikroskopischen Untersuchungsmethoden vorausgeschickt, als auch bei jedem einzelnen Abschnitt Angaben über die für den besonderen Fall zweckmässigste Untersuchungsmethodik gemacht werden. Es ist zweifellos, dass gerade durch diese Angaben das Aschoff-Gaylordsche Werk dem Dürckschen für die Benutzung bei praktischen Arbeiten erheblich überlegen ist und äusserst nutzbringend erscheinen muss, während andererseits der Grundriss von Dürck durch die flüssige und leichte Darstellung und die übersichtliche Anordnung bei der Verarbeitung des in den mikroskopischen Kursen Gelehrten treffliche Dienste leisten wird. — Die beiden Bücher, die mehr den Lehrbuchcharakter tragen, O. Israels Praktikum der pathologischen Histologie (25) und H. Ribberts Lehrbuch der pathologischen Histologie (51), stehen trotz eines gemeinsamen Grundzuges in einem eigentümlichen Gegensatz zueinander. Beide Bücher sind durchaus subjektiv gehalten; Israels insofern, als es fast ausschliesslich Virchowsche Lehren und Methoden berücksichtigt, also subjektiv ist bezüglich der Schule, Ribberts insofern, als es, wie ausdrücklich in dem Vorwort hervorgehoben wird, vorwiegend die nicht selten von den herrschenden Ansichten abweichenden Lehren des Verfassers zu vertreten berufen ist. Gerade dadurch entsteht der Gegensatz zwischen den beiden Werken. — Israels Praktikum erscheint vielfach unmodern, weil es vieles bringt, was nicht mehr allgemeine Anerkennung findet, Ribberts Lehrbuch übermodern, weil es oft gerade das hervorhebt, was noch nicht allgemein anerkannt wird. So bilden beide Werke eine interessante Ergänzung und ich würde lieber beide zusammen, als eines allein den Studierenden in die Hand geben. Das schliesst aber die Anerkennung nicht aus, dass beide Werke anregend und klar geschrieben sind und namentlich Ribberts Lehrbuch sehr wertvolle und zweckdienliche Abbildungen enthält. Es handelt sich auch hier um grundsätzliche Fragen, über die man sehr verschie-

dener Meinung sein kann, und auf die wir gleich bei der Besprechung der eigentlichen Lehr- und Handbücher zu sprechen kommen.

Wenn man die stattliche Reihe von Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie überblickt, so wird es einem, besonders wenn man in erster Linie die deutschen Werke berücksichtigt, auffallen, dass die pathologische Anatomie eine ungleich stärkere Berücksichtigung gefunden hat, als die allgemeine Pathologie. Nicht nur dass ein Teil der Werke — Orths grosses Lehrbuch, das Lehrbuch von Kaufmann (27), von Lanceraux (30) und Letulle (32) — überhaupt nur die spezielle pathologische Anatomie behandeln, auch bei den Werken, die allgemeine Pathologie und spezielle pathologische Anatomie vereinigt haben, wie in den Lehrbüchern von Birch-Hirschfeld (4), Ribbert (52, 53) und Ziegler (65) überwiegt die spezielle pathologische Anatomie erheblich und nur in dem Textbook von Mac Farland (38) sind wohl beide Teile gleichmässig zu ihrem Recht gekommen, wenn auch hier, wie in allen anderen angeführten Werken in dem der allgemeinen Pathologie gewidmeten Abschnitten wiederum die Darstellung der allgemeinen pathologischen Morphologie bei weitem überwiegt. Es kommt eben darin deutlich die Entwicklung zum Ausdruck, die unsere Wissenschaft seit etwa Ende der siebziger Jahre immer ausgeprägter — besonders in Deutschland — genommen hat und die — glücklicherweise, möchte ich sagen, — ihren Höhepunkt überschritten zu haben scheint. Die rasche und bedeutende Entwicklung, die die morphologischen Methoden genommen, die Fülle zahlreicher Einzelkenntnisse, die dadurch zutage gefördert worden, hat immer mehr dahin geführt, dass in Lehre und Wissenschaft die anatomischen Interessen förmlich Selbstzweck geworden sind und die biologischen Gesichtspunkte in den Hintergrund gedrängt haben. Mit der Gründlichkeit, die uns Deutschen nun mal eigen, haben wir eine Menge von Spezialfächern zu förmlichen selbständigen Wissenschaften abgezweigt, und bis ins Detail ausgebaut, und dadurch den Überblick und die gemeinschaftlichen Beziehungen fast ganz aus den Augen verloren. Und das alles war möglich trotz des Übergewichts des Virchowschen Einflusses, obgleich es doch gerade keins der kleinsten Verdienste Virchows war, die Bedeutung der pathologischen Morphologie im Gegensatz zu Rokitansky auf das richtige Mass zurückgeführt und die Notwendigkeit der pathologischen Biologie begründet und immer wieder betont zu haben. Aber dem übermächtigen Zuge der Zeit nach Spezialisierung, der ja in der praktischen Medizin immer noch nicht überwunden ist, hat auch er nicht erfolgreichen Widerstand zu leisten vermocht. Immerhin ist man, wie bereits oben bemerkt, bei den Pathologen etwas zur Besinnung gekommen und misst der allgemeinen Pathologie wieder grössere Bedeu-

tung bei, wie vor allem auch aus dem immer grösser werdenden Umfang hervorgeht, den der allgemeine Teil in den grossen Lehrbüchern von Birch-Hirschfeld und von Ziegler gewonnen. Sehr verdienstvoll erscheint auch das Bestreben E. Kaufmanns (27), in seinem Lehrbuche der pathologischen Anatomie die Beziehungen zur Klinik eingehend zu berücksichtigen und dadurch die Bedeutung der pathologischen Anatomie auch in den Augen der Studierenden zu erhöhen. Dass ihm dies in hervorragendem Masse gelungen, zeigt die rasche Aufeinanderfolge der Auflagen. Dazu haben nicht nur die klare, übersichtliche und objektive Darstellung, sondern auch die ebenso gut ausgeführten, wie ausgewählten Abbildungen beigetragen. — Trotz alledem fehlt uns immer noch ein neues Werk, das der pathologischen Biologie die ihr zukommende Bedeutung beimisst, wie das für seine Zeit das Werk Uhle und Wagner und die Cohnheimschen Vorlesungen taten. Auch von klinischer Seite wird dieser Mangel jetzt lebhaft empfunden und zu ergänzen gesucht, wie vor allem zwei — freilich ihrem Inhalt und Wesen nach sehr verschiedene — Werke: Krehls pathologische Physiologie (29) und Martius Pathogenese innerer Krankheiten (39) zeigen. Das jetzt in der 3. Auflage vorliegende Buch von Krehl bildet allerdings eine vorzügliche Ergänzung zu den von pathologischen Anatomen geschriebenen Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie, insofern es eben gerade die Funktionsstörungen der Organe und den Ablauf und das Wesen der krankhaften Lebensvorgänge behandelt, die dort nur gestreift zu werden pflegen. Dadurch dass aber auch hie und da die klinische Symptomatologie gestreift wird und die allgemeine pathologische Morphologie ganz fortgelassen ist, bildet das Krehlsche Werk doch nur eine Ergänzung und keinen Ersatz für die Lehrbücher der pathologischen Anatomen, wie Krehl selbst in der Vorrede hervorhebt. — Das Werk von Martius, von dem bis jetzt drei Hefte (1. Heft Infektionskrankheiten und Autointoxikationen. 2. Heft Enterogene Intoxikationen. Konstitutionsanomalien und konstitutionelle Krankheiten. 3. Heft Funktionelle Neurosen) erschienen sind (im 4. und letzten Heft soll der Versuch gemacht werden, „das Vererbungsproblem als einen wesentlichen Teil der Pathogenese zu entwirren“), behandelt freilich nur einen Teil der pathologischen Physiologie — die allgemeine Pathogenese —, ist aber vielfach von aktuellem Interesse und sowohl nach Form, wie Darstellung, Umfang und Anordnung eigenartig und charakteristisch. Es ist gerade für mich schwer gewesen, einen gerechten Beurteilungsstandpunkt zu finden, weil die zwar zweifellos anregende, aber vielfach doch etwas feuilletonistische Darstellung meinem Geschmacke wenig zusagt, und weil ich sehr vieles von den auf den bisher erschienenen 325 Druckseiten gegebenen Auseinandersetzungen für längst assimiliertes

wissenschaftliches Gemeingut gehalten habe, zu dessen Begründung nicht noch ein so schweres Rüstzeug von historischer und philosophischer Gelehrsamkeit herangeholt zu werden braucht. Aber der Erfolg des Buches und seine Beurteilung durch hervorragende Fachgenossen hat mir gezeigt, dass ich im Unrecht bin und Martius im Recht ist. Alles das was ich für selbstverständlich und einer besonderen Begründung für kaum bedürftig gehalten, ist es eben in unserer Zeit nicht mehr, und Martius hat die Desorganisation und Demoralisation der Geister, die besonders unter dem Einfluss der Bakteriologie und Technik zustande gekommen, viel richtiger erkannt und die Bedürfnisse der Gegenwart weit besser abgeschätzt, wie ich. So hat er sich mit seinem Werke gewiss ein grosses Verdienst erworben und vielleicht mehr zu einer Besserung der Verhältnisse beigetragen, als mancher andere¹⁾. Wenn ich früher fand, dass so breite Erörterungen, wie sie Martius über sehr elementare Dinge macht, beklagenswert seien, muss ich jetzt sagen: nicht dass sie gemacht wurden, ist bedauerlich, sondern dass sie gemacht werden mussten. —

Die vorhin hervorgehobene zu weitgehende Spezialisierung tritt interessanterweise in den Werken von Autoren der romanischen Nationen weit weniger hervor, wie ja auch tatsächlich das Spezialistenunwesen dort noch nicht den Umfang erreicht hat, wie bei uns. Selbst in den kleinen Büchern von Ramón y Cajal (47) und Solá (59) kommen, trotz der darin hervortretenden Abhängigkeit von der deutschen Wissenschaft und Literatur, die Beziehungen zum Leben zu ihrem Recht, wie übrigens gerade auch das Buch von Ramón y Cajal übersichtlich angeordnet und anziehend geschrieben ist. Ein Werk, wie es die deutsche Literatur leider nicht aufzuweisen hat, ist die *Patologia Generale* des Italieners Alessandro Lustig (34); hier kommen, wie das gerade in einer allgemeinen Pathologie der Fall sein soll, die die gesamte medizinische Forschung bewegenden Strömungen völlig zur Geltung und besonders wird auch der allgemeinen Pathologie der Funktionsstörungen ausreichende Beachtung geschenkt, indem doch 220 Seiten des wenig über 1100 Seiten betragenden zweibändigen Werkes, ihr gewidmet sind.

¹⁾ Wenn Martius in dem 2. Heft seiner *Pathogenese* Anm. 22 S. 259, 260 hervorhebt, dass ich in meinem Buche „Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten“, die von ihm und Gottstein formulierten biologischen Grundsätze anerkenne, so kann das den Anschein erregen, als ob ich von ihm beeinflusst sei, um so mehr als nicht, wie wenige Zeilen später bei Nauss die Selbständigkeit meiner Gedankenarbeit hervorgehoben wird. Deswegen stelle ich hier fest: Martius' 1. Heft und mein Buch sind gleichzeitig erschienen; ich weiss nicht mehr genau, ob meines oder seines 8 Tage früher — Ende Oktober 1898 zur Ausgabe gelangte. Ferner stehen die von mir 1898 für einen grösseren Leserkreis gemachten Ausführungen schon in dem Ende 1894 geschriebenen Aufsatz „Über Infektionswege und Krankheitsdisposition“. Meine Ergebnisse Jahrg. I Abteil. II 1895, also erhebliche Zeit vor Martius und Gottstein.

Im einzelnen könnte man natürlich auch hier Ausstellungen machen und das eine Kapitel etwas eingehender, das andere etwas weniger eingehend behandelt wünschen, diese oder jene Ansicht vermissen und eine andere überflüssigerweise besprochen finden — das sind natürlich nebensächliche Ausstellungen, von ganz subjektivem Wert, die das Lob des Ganzen nicht im geringsten zu beeinträchtigen vermögen. Ein gross angelegtes originelles Werk sind auch die deutsch geschriebenen Grundzüge der allgemeinen Pathologie des Polen Lukjanow (35, 35a, 36), von denen bisher drei Bände, enthaltend allgemeine Pathologie der Zelle, des Gefässsystems und der Verdauung erschienen sind. In diesen inhaltreichen Abschnitten ist sowohl die pathologische Morphologie, als allerdings vorwiegend die pathologische Physiologie berücksichtigt und nach vielen Richtungen hin Anregung gegeben, so dass die bisher erschienenen Bände unserem Ideal eines Lehrbuches der allgemeinen Pathologie nahe kommen. —

Während die eben besprochenen Werke das gesamte Gebiet der allgemeinen Pathologie zu umfassen sich bemühen, kommen wir jetzt zu den Spezialwerken, die sich auf mehr oder weniger wichtige Kapitel des Gesamtgebietes erstrecken.

Es sind vor allem drei Gebiete, deren Erforschung ja überhaupt von verschiedenen Seiten betrieben wird, die auch spezielle Bearbeitungen in Lehr- und Handbüchern gefunden haben: 1. die allgemeine Ätiologie, 2. die Blutpathologie, 3. die pathologische Anatomie des Nervensystems, wozu noch in neuerer Zeit die Geschwulstlehre hinzugetreten ist.

Die allgemeine Ätiologie wird immer noch in erheblicher Weise von der Bakteriologie beherrscht, wenn auch freilich in den letzten Jahren ein kleiner Wandel einzutreten beginnt, der auch in den Lehrbüchern und Grundrissen zum Ausdruck kommt. Dass doch selbst für die Entstehung von Infektionskrankheiten noch andere Momente entscheidend sind, als die blosse Anwesenheit von „pathogenen“ Mikroben im Körper, wird kaum mehr bestritten und dass die Einteilung der Bakterien in zahlreiche saprophytische und „pathogene“ Arten und Unterarten kaum durchführbar ist und wir uns begnügen müssen, Gruppen und Familien voneinander abzugrenzen — auch dieser Gedanke kommt immer mehr zum Durchbruch, trotz aller Bemühungen der fanatischen Bakteriologen, diese Wandlungen zu verhüllen. Zum Teil tritt das sogar in den Grundrissen und Leitfäden, selbst fast populär geschriebenen Büchelchen, wie den von Migula (41) und Pizzini (48), weniger dem von Schenk (56) hervor. Bouchards (9) schon 1892 geschriebenes Werk über die pathogenen Bakterien fasst den damaligen Stand der Wissenschaft in durchaus selbständiger Weise zusammen und berührt

wohlthätig durch die Objektivität der Darstellung. In Kitts Leitfaden (24) ist den Infektionskrankheiten der Haustiere eine besondere Beachtung geschenkt.

Von den grösseren Lehrbüchern wurde das von Heim (24) schon oben rühmend erwähnt, besonders deutlich tritt aber der veränderte Stand der Dinge in Flügges (18) Mikroorganismen, 3. Auflage, und in Lehmann-Neumanns Grundriss und Lehrbuch der Bakteriologie (43) hervor. Während noch in der 2. Auflage des Flüggeschen Buches im wesentlichen der strenge Kochsche Standpunkt vertreten wurde, tritt in der dritten, von Kruse, Gottschlich, Frosch, Kolle und R. Pfeiffer bearbeiteten Auflage ein veränderter Standpunkt — namentlich in den von Kruse bearbeiteten Abschnitten — hervor. Freilich etwas vorsichtig tastend und in dem deutlichen Bestreben, wo irgend möglich in Übereinstimmung mit den Lehren der orthodoxen Bakteriologie zu bleiben. Viel energischer, selbständiger und freudiger wird dagegen der neue Standpunkt von K. B. Lehmann vertreten, der nicht nur eine wirklich naturwissenschaftliche Einteilung der Bakterien vornimmt, sondern überall sich bemüht, streng auf dem Boden der bewiesenen Tatsachen zu bleiben. Der Devise, die dem Vorwort zur 1. Auflage vorausgeschickt ist, „Ehrlich eingestandene und begründete Unsicherheit ist besser, als scheinbare Sicherheit ohne die Angabe, worauf sie sich gründet“, sind die Verfasser auch in den neueren Auflage treu geblieben; besonders haben sie, trotzdem dadurch die Klassifikation erschwert wird, der Tatsache, dass alle Eigenschaften der Spaltpilze grösste Variabilität besitzen, eingehende Beachtung geschenkt und gezeigt, wie sehr gerade dadurch das tiefere Verständnis für die Fragen von der Verwandtschaft und dem Zusammenhang der einzelnen Arten gefördert wird. — Man kann nicht gerade sagen, dass in dem grossen Handbuche der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann (65) der gleiche Standpunkt in gleicher Deutlichkeit und Aufrichtigkeit vertreten wird. Das liegt eher daran, dass es sich um zahlreiche Einzelmonographien handelt, in denen die verschiedenen Autoren ihren eigenen Standpunkt vertreten. Vielfach wird aber auch geradezu das Bestreben bemerkbar, in den Bahnen der orthodoxen Bakteriologie zu wandeln und die Aufsätze auf eine Verherrlichung Kochs und Behrings zuzuspitzen, was besonders in dem einleitenden historischen Aufsatz Abels und dem Abschnitt Immunität bei Diphtherie von E. Wernicke, in dem entgegenstehende Ansichten überhaupt kaum berücksichtigt werden, auffällt. Im übrigen ist aber das Handbuch eine ausserordentlich wertvolle Bereicherung der Literatur. Sowohl durch die Anordnung wie Bearbeitung des Stoffes, die ausgezeichnete Ausstattung und die vorzüglichen Abbildungen wird es den Wunsch der Heraus-

geber, zur Lektüre und Belehrung bei den Ärzten, Tierärzten und Studierenden zu dienen sowie den Zusammenhang zwischen exakter Experimentalforschung und beobachtender Klinik zu fördern, in hervorragendem Masse erfüllen.

Auf dem Gebiete der Blutpathologie würden in erster Linie die Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter in dem Notnagelschen Handbuch zu erwähnen sein, wenn sie nicht eben des Charakters des Lehrbuches entbehrten. Hier kommen vor allem die Bücher von von Limbeck (34), Grawitz (21) und Türk (63) in Betracht, die die ganze Methodik der Blutuntersuchung und sowohl die pathologische Morphologie, wie Biologie dieses wichtigen Gewebes in vortrefflicher Weise behandeln. Freilich zeigen sie auch, wie wir zur Zeit wenigstens durch die feinen histologischen Untersuchungen zu einem Stillstand gekommen sind und mittelst dieser Methodik allein zu einer Lösung der schwebenden Streitfragen über die Beziehungen der einzelnen Leukozytenformen zueinander, ihrer Entstehung und pathologischen Bedeutung nicht gelangt sind und vielleicht auch nie gelangen werden. —

Die pathologische Anatomie des Nervensystems, die durch die Fortschritte der Untersuchungsmethoden einen so grossen Aufschwung genommen, findet eine eingehende und wichtige Bearbeitung in dem von Flatau, Jacobsohn und Minor herausgegebenen Handbuche (17). Es enthält zunächst sehr vollständig die gesamten Untersuchungsmethoden — von denen freilich die bakteriologischen, da sie von den auch für andere Organe üblichen nicht verschieden sind, gut hätten entbehrt werden können, ferner die allgemeine pathologische Anatomie der Nervenzellen und Fasern, sowie der Zwischensubstanz (Neuroglia, Bindegewebe, Gefässe) und endlich die spezielle pathologische Anatomie des Gehirns und Rückenmarks mit ihren Häuten, des peripheren Nervensystems und schliesslich auch noch der Haut und des Bewegungsapparates, soweit sie bei Nervenkrankheiten in Mitleidenschaft gezogen werden. Die zahlreichen Kapitel finden durch 35 Mitarbeiter, sämtlich erfahrene Forscher auf dem betreffenden Gebiete, eine ausgezeichnete Bearbeitung, so dass wir endlich ein Werk besitzen, in dem die pathologische Anatomie des Nervensystems vollständig, übersichtlich und kritisch bearbeitet ist. — Neben diesem grossen Werke sind aber noch kürzere Bearbeitungen einzelner Kapitel des Zentralnervensystems zu nennen, wie die sehr anregenden Vorlesungen von Schmaus-Sacki (58) über die pathologische Anatomie des Rückenmarks und die originelle, in erster Linie allerdings die normale Anatomie und Physiologie des Nervensystems behandelnde allgemeine Anatomie von Bethe, die gerade auch für den Pathologen von grösstem Interesse ist.

Die Geschwulstpathologie ist in drei Werken behandelt worden,

von denen das bekannte Hansemannsche (23) allerdings nur die allgemeine Geschwulstlehre und von der speziellen nur die „böartigen“ Neubildungen enthält, während Borst (8) und Ribbert (54) eine vollständige Darstellung der Geschwulstpathologie bringen. Gerade diese drei Werke geben noch einmal Gelegenheit auf die prinzipielle Frage nach dem Ideal eines guten Lehrbuches einzugehen. Ribberts und Hansemanns Werke unterscheiden sich nämlich von demjenigen Borsts besonders durch ihre ausgesprochene Subjektivität, die von Hansemann im Vorwort ausdrücklich betont wird und in beiden Büchern stellenweise so stark hervortritt, dass man den Eindruck erhält, die Bücher wären ausschliesslich zu dem Zwecke geschrieben worden, die Richtigkeit der subjektiven Auffassungen der betreffenden Autoren zu beweisen. Nun ist zunächst gar nicht zu leugnen, dass sowohl bei Hansemann wie bei Ribbert die subjektive Färbung dem Ganzen zum Vorteil gereicht und der Darstellung eine Lebhaftigkeit verleiht, die z. B. bei Borst fehlt. Auch halte ich eine gewisse Subjektivität gerade auf dem Gebiete der Geschwulstlehre für unvermeidlich, weil es hier verhältnismässig wenig Kapitel gibt, über die allgemeine Übereinstimmung herrscht, und so treten auch bei Borst, trotzdem dieser sich offenbar der grössten Objektivität befleissigt hat, gewisse Lieblingsneigungen scharf hervor, wie z. B. seine weitgehende Vorliebe für die Endotheliomdiagnose. Aber ein so hoher Grad von Subjektivität, wie er vor allem bei Hansemann vorherrscht, der eigentlich die Anschauungen anderer Autoren nur soweit erwähnt, als sie mit seinen eigenen übereinstimmen, oder um sie zu diskreditieren, sollte in einem für Studierende bestimmten Lehrbuch besser vermieden werden. Damit will ich absolut nicht sagen, dass eingehende und ausgedehnte Literaturangaben sich breit machen sollen und auch Unwichtiges erörtert werden muss, aber ich meine, es soll in einem Lehrbuche überall dasjenige, was allgemein anerkannt ist, in den Vordergrund gestellt und daran anknüpfend erst die subjektive, abweichende Meinung erörtert werden. Hansemann macht es fast ausschliesslich und Ribbert vielfach umgekehrt, so dass man mitunter fast den Eindruck erhält, als wäre alles, was nicht mit deren Meinung übereinstimmt, bereits überwundener Standpunkt. Der Lernende muss unbedingt erkennen können, was verhältnismässig gesicherte Wahrheit und was Hypothese ist, was objektive Beobachtung und subjektive Deutung. Das vermisst man aber in der jetzt üblichen Darstellung auch in Lehrbüchern ungemein oft, wenn z. B. geschrieben wird — „man sieht, wie an der und der Stelle das Karzinom in Drüsen hineinwächst“ oder wie sich von der und der Stelle aus das Karzinom entwickelt. Hier ist Beobachtung und subjektive Deutung zu einem scheinbar objektiven Bilde verschmolzen, das

oft sehr anfechtbar ist. Ich meine überhaupt, dass sich bei unseren Lehrbüchern gewisse Extreme finden. Die einen sind ungemein subjektiv und erörtern Dinge, die zum mindesten weder für die Studenten noch für den praktischen Arzt erheblichen Wert besitzen, ungemein eingehend — ein Muster dafür ist namentlich der 2. Band der allgemeinen Pathologie von E. Klebs — und die anderen wollen in möglichster Knappheit nur das Wissenswerte anführen und Hypothesen und Theorien nach Möglichkeit vermeiden. Nur wenige erreichen das Ideal, dass sie vollständig, übersichtlich und objektiv sind, d. h. auch überall das Wichtige vom weniger Wichtigen deutlich scheiden; am besten ist das in Orths grossem Lehrbuch durchgeführt und tritt auch in den neuesten beiden, die pathologische Anatomie des Auges behandelnden Lieferungen von Greeff (46) hervor. Borsts Werk ist zwar ungemein gründlich und überall unter Benutzung eingehender Literaturstudien möglichst objektiv; aber das Postulat, dass überall das Wesentliche vom Unwesentlichen deutlich unterschieden sein soll, finde ich doch nicht gleichmässig erfüllt — es fehlt nicht an Wiederholungen und verschwommenen Stellen, was freilich gegenüber den sonstigen grossen Vorzügen des Buches, das eine ganz wesentliche Bereicherung unserer Literatur bildet, kaum in Betracht kommt. Bei ihm sowohl wie bei Ribbert bilden auch die meist ausgezeichneten Abbildungen eine grosse Zierde des Buches. Die Einteilung und Durcharbeitung ist bei Ribbert straffer und konzentrierter wie bei Borst; der Biologie der Geschwülste wird von beiden Autoren die genügende Berücksichtigung geschenkt.

Ich komme nun zur Besprechung der Atlanten, woran ich einige Bemerkungen über die Mikrophotographie überhaupt knüpfen will. — Wir können drei Arten von Atlanten unterscheiden: 1. die pathologisch-anatomischen, 2. die pathologisch-histologischen und 3. die bakteriologischen Atlanten.

Die Atlanten, die Abbildungen grob-anatomischer pathologischer Präparate enthalten, können natürlich die Demonstration frischer und nach der neueren Methode konservierter Sammlungspräparate nicht ersetzen und selbst nur in beschränkter Weise ergänzen. Am besten gelingt dies noch für einzelne Organe und, wenn man nicht nur Flächenbilder, sondern stereoskopische Photographien darbietet. In dieser Hinsicht bietet der stereoskopisch-photographische Atlas der pathologischen Anatomie des Herzens von G. Schmorr (60) das denkbar beste und bringt die gesamte pathologische Anatomie des Herzens in ausgezeichneter Weise zur Darstellung. Auch für die Darstellung topographischer Verhältnisse sind die grossartigen Abbildungen, wie sie in dem Atlas von Ponfick (49) gegeben werden, von ausgezeichnetem Werte, schon deswegen, weil es auf die feine pathologisch-anatomische Diagnostik

hierbei nicht ankommt. Der Ponficksche Atlas, der an die topographische Anatomie herantritt mit den Voraussetzungen und Ansprüchen des Pathologen, will vor allem auf die Bedürfnisse der alltäglichen Praxis Rücksicht nehmen und hat in gewisser Hinsicht die Fähigkeit der pathologisch-anatomischen Diagnostizierkunst zur Voraussetzung. Die Präparate, die von gefrorenen Leichen gewonnen sind durch sofortige Durchpausung und gewissenhafteste Übertragung der Gefrierschnitte, können als unanfechtbare Musterbilder angesehen werden und man darf wohl sagen, dass das Ziel des Verfassers, alle praktisch-wichtigen Situsanomalien möglichst vollständig zu veranschaulichen, erreicht worden ist, zumal die Ausführung der farbigen Lithographien in der Tat eine wahrhaft glänzende ist. —

Für die pathologisch-anatomische Diagnostik vermögen dagegen die sorgfältig ausgewählten und im Verhältnis zu dem billigen Preise auch gut wiedergegebenen Lithographien in dem Atlas von Bollinger (6) und Graupner-Zimmermann (20) doch nicht sehr viel zu leisten. Freilich ist hier mancher Fortschritt bemerkbar, besonders im Vergleich zu dem Atlas von Lanceraux (30). Aber es liegt in der Natur der Sache, dass in den farbigen Abbildungen nur ein Teil der zur Diagnostik nötigen Momente hervorgehoben werden kann — fällt doch das für manche Fälle Entscheidende, die Bestimmung der Konsistenz des Organs usw. fort —, aber überrascht hat es mich doch, wie wenig es gelungen ist, Eigenschaften des Glanzes und der Durchsichtigkeit, ferner der körnigen und unebenen Beschaffenheit einer Schnittfläche wiederzugeben, auch die feineren Farbennuancen treten in den Abbildungen noch weit weniger hervor, als in unseren jetzigen Sammlungspräparaten. Das gilt fast ganz gleichmässig von dem Bollingerschen, wie dem Graupnerschen Atlas und fällt besonders bei den Abbildungen amyloider Organe, von Glottisödem etc. auf, die nach meiner Meinung besser fortgelassen werden sollten; aber auch die Darstellungen von croupöser und lobulärer Lungenentzündung, ja selbst von tuberkulösen Organen lassen Manches zu wünschen übrig und können den Vergleich mit dem alten Atlas von Cruveilhier nicht aushalten. Das liegt natürlich weniger an den Autoren der neuen Atlanten, als an den Verlegern, die die Herstellung für einen Massenvertrieb im Auge haben und daher nicht so erhebliche Kosten aufwenden können, wie es für eine feine Wiedergabe der Details nötig wäre. Auf der anderen Seite sind eine ganze Reihe von Abbildungen da, die wirklich einen befriedigenden oder sogar guten Begriff von den natürlichen Verhältnissen liefern — das gilt besonders für die pathologische Anatomie des Herzens, des Gehirns, der Knochen und Gelenke, zum Teil auch der Nieren. — Mit diesen Ausstellungen soll der Wert dieser Werke nicht herabgesetzt werden; denn es ist schon

ein erheblicher Fortschritt, wenn auch nur ein Teil guter Abbildungen den Studenten leicht zugänglich gemacht wird; aber es sollte immer darauf hingewiesen werden, dass diese Darstellungsweise sehr erhebliche Grenzen besitzt und das Studium der Atlanten das guter Sammlungspräparate — geschweige denn frischer Organe — nicht zu ersetzen vermag.

Bei den Atlanten der pathologischen Histologie und Bakteriologie, die teils photographische Darstellungen, teils farbige Zeichnungen allein enthalten, kommt die Frage nach dem Wert der photographischen Reproduktionen zur Erörterung. Es ist zweifellos, dass die Erwartungen, die anfangs an die Mikrophotographie geknüpft wurden, sich nicht erfüllt haben und vermutlich auch nie erfüllen können und werden. Dass die farbige Zeichnung durch sie nicht verdrängt werden wird, selbst wenn die farbige Photographie noch weit erheblichere Fortschritte gemacht haben wird, kann schon jetzt getrost behauptet werden. Denn in vielen Punkten muss die Photographie der sorgfältigen, naturgetreuen Zeichnung stets unterlegen bleiben. Sie kann nie schematisieren, was oft nötig ist; es ist unmöglich bei ihr, mehrere Ebenen oder gar Gesichtsfelder zu kombinieren oder immer gerade das hervorzuheben, worauf es hauptsächlich ankommt, sondern die Photographie bildet alles ab, was gerade in der bestimmten gewölbten Fläche, die scharf eingestellt ist, sich befindet, während das, was oberhalb oder unterhalb dieser Fläche ist, zwar auch, aber unscharf wiedergegeben wird. Und was die angebliche grössere Objektivität der Photographie anbetrifft, so kann jemand, wenn er will, auch hier die Natur durch Retuschierung korrigieren, vor allem aber bereits bei der Einstellung des Präparates mit der Mikrometerschraube seine subjektive Auffassung zur Geltung bringen. Auch ist es immerhin etwas lästig, dass man, wenn es sich um histologische Dinge handelt, die Präparate extra für die Photographie herstellen muss, denn sie müssen so dünn sein (Zettnow gibt sogar $1-2\mu$ Dicke an!), wie sie für viele Objekte weder nötig, noch immer zweckmässig und leicht herstellbar sind; auch die weitere Herstellung — Aufkleben, Färbungen — müssen mit einer Sorgfalt vorgenommen werden, wie sie dem vielbeschäftigten pathologischen Histologen nur ausnahmsweise möglich ist, so dass auch der Vorzug der Zeitersparnis, den die Photographie vor der Zeichnung in erheblichem Masse besitzt, etwas reduziert wird. So kommt es denn, dass die Benutzung der Mikrophotographie eher etwas zurückgegangen ist trotz aller der grossen Fortschritte, die Photographie und Mikrophotographie gemacht haben, worüber man besonders Zoth (66) vergleiche¹⁾. So ist z. B. sehr inter-

1) Ausführlicheres über die Mikrophotographie findet man bei R. Neuhauss, Lehrbuch der Mikrophotographie, Kaiserling, Praktikum der wissenschaftlichen Photographie 1898, Montpillard (La microphotographie, Paris 1899), L. Mathet (Traité pratique de microphotographie, Paris 1900).

essant, dass sich selbst die Bakteriologen vorwiegend auf die Photographie von Ausstrichpräparaten beschränken und für die bakteriologische Histologie die farbige Zeichnung vorziehen, wie das in dem Handbuch von Kolle und Wassermann (65) geschehen ist, obgleich die Herausgeber doch in Zettnow die Hilfe eines der hervorragendsten wissenschaftlichen Mikrophotographen zur Hand hatten, was ja auch der von ihm beigegebene Atlas wiederum beweist. Lehmann und Neumann (43) haben sogar die Benutzung photographischer Reproduktionen fast ganz unterlassen und man wird ihnen zugestehen müssen, dass ihnen der praktische Beweis gelungen ist, dass „für eine Reihe von Objekten (Stich-, Strich- und Kartoffelkultur) die gute farbige Abbildung auch dem besten Photogramm überlegen bleibt und für eine zweite Gruppe von Bildern (namentlich die Plattenkulturen bei schwacher Vergrösserung) die Zeichnung, welche der Tiefe des Objektes allein gerecht werden kann, der Photographie wenigstens ebenbürtig ist“. Wenn trotzdem gerade von pathologischen Histologen, wie Aschoff (2) und E. Fränkel (19) der Mikrophotographie eine grössere Berücksichtigung geschenkt worden ist, so kann ich nicht anerkennen, dass der praktische Erfolg ihnen durchaus recht gibt. Das gilt besonders von Fränkels Atlas der pathologischen Mykologie, der fast ausschliesslich mikroskopische Schnitte zur Anschauung bringt, um die bei Infektionskrankheiten des Menschen vorkommenden Organläsionen im histologischen Bilde vor Augen zu führen. So gut die Bilder ausgewählt sind, so anerkennenswert es ist, nicht experimentelles, sondern Leichenmaterial benutzt zu haben, und so gut auch vielfach die Präparate und Photographien sind, so darf doch nicht verschwiegen werden, dass selbst für den Fachmann die Orientierung in dem histologischen Bilde weit schwieriger ist, wie in einer guten farbigen, ja selbst schwarzen Zeichnung — man vergleiche nur die Tafeln XIX—XXIII (Beulenpest) mit den ausgezeichneten Zeichnungen Dürcks. Das histologische feinere Detail kommt doch überall bei der Mikrophotographie zu kurz — wenn man sich nicht auf vereinzelte Zellen beschränkt — und zur allgemeinen Orientierung sind namentlich dort, wo es auf bakteriologisch-histologische Dinge ankommt, die Gesichtsfelder, die photographiert werden können, wieder viel zu klein. — Anders liegen die Sachen freilich bei histologischen Übersichtsbildern, und in dieser Hinsicht bietet der Atlas von Aschoff-Gaylord allerdings Vorzügliches dar; hier ist vor allem auch die Auswahl der meisten Präparate mit besonderem Geschicke vorgenommen und es gelingt vielfach (namentlich bei Herz, Niere, Leber, Darm und Knochen) auf den ersten Blick die richtige Diagnose zu stellen; für Lungenschnitte freilich ist auch hier Manches mangelhaft, und wo die Detaildarstellung in Betracht kommt (z. B. Tafel VII, Fig. 2), versagt die Photographie

sofort. Äusserst interessant sind die Dreifarbenmikrophotographien (Tafel 33—35), die allerdings überraschend gut gelungen sind, aber an Klarheit und Schärfe sich mit guten Zeichnungen doch nicht messen können. Aber trotz aller dieser vortrefflichen Eigenschaften der photographischen Bilder bei Aschoff-Gaylord zeigt ein Vergleich mit den farbigen Zeichnungen desselben Atlas (Tafel 28—32), ferner mit den ungemein instruktiven und klaren Abbildungen bei Dürk (13, 14), oder mit den Zeichnungen Ribberts (54), Borsts (7) oder auch Letulles (32) die Überlegenheit der letzten Methode, wo irgendwie Klarheit, Schärfe des Bildes oder detailliertere Verhältnisse in erster Linie in Betracht kommen. Besonders schön tritt das auch hervor in dem Atlas der Histopathologie der Haut von Unna (64), wo sowohl Übersichtsbilder, wie vor allem Details in geradezu prachtvoller Weise in farbigen Zeichnungen wiedergegeben sind, und desselben Autors Lehrbuch (3. Band der pathologischen Anatomie von Orth) in vorzüglicher Weise ergänzen. —

Fassen wir zum Schluss dieser Besprechung den Eindruck zusammen, den man aus den Lehrbüchern etc. über den Stand unserer Wissenschaft erhält, so darf man wohl sagen, dass die Fortschritte in technischer, didaktischer und rein wissenschaftlicher Hinsicht erhebliche sind und zeigen, dass pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie trotz mancher ungünstiger Zeitströmungen ihre alte Bedeutung wiederzuerlangen im Begriff sind. —

B. ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.

1. Ätiologie des Typhus.

Von

H. Trautmann, Hamburg¹⁾.

Literatur²⁾.

1. Allaria, *Riforma medica* 1903. Nr. 47.
2. Almqvist, *Zentralbl. f. Bakt.* 1904. Bd. 37. S. 18.
3. Altschüler, *Zentralbl. f. Bakt.* 1903. Bd. 38. S. 741.
4. Derselbe, *Münch. med. Wochenschr.* 1904. Bd. 51. S. 868.
5. Anders u. Mc. Farland, *Philadelphia Medical Journal*. Bd. 3. pag. 778. (Ref. Baumgarten, *Jahresber.* 1899. Bd. 15. S. 293.)
6. Appel, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1901. B. 38. S. 355.
7. Asakawa, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1903. Bd. 45. S. 93.
8. Ascher, *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* 1902. 3. F. Bd. 24. S. 132.
9. Ascoli, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1903. Bd. 48.
10. Auerbach u. Unger, *Deutsche med. Wochenschr.* 1900. Bd. 26. S. 796.
11. Aust, *Ärztliche Sachverständigenzeitung* 1902. S. 235.
12. Babucke, *Zentralbl. f. Bakt.* 1900. Bd. 27. S. 800.
13. Bachmann u. Kattein, *Gesundheits-Ingenieur.* 1903. S. 121.
14. Bail, *Arch. f. Hygiene.* 1902. Bd. 42. S. 307.
15. Barone, *Annali d' Igiene sperimentale.* Bd. 10. (Ref. Baumgartens *Jahresber.* 1900. Bd. 16. S. 219.)
16. Barsiekow, *Wiener klin. Rundschau* 1901. Nr. 44. S. 15. Zit. nach Neufeld in Kolle-Wassermann, *Handbuch d. pathog. Mikroorganismen* 1903. Bd. 2. S. 216.
17. Barth, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1900. Bd. 41. S. 1.
18. Bassenge, *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. Bd. 29. S. 675.
19. Derselbe u. Rimpau, *Festschrift zum 60. Geburtstage Robert Kochs* 1903 S. 315.
20. Derselbe, u. M. Mayer, *Zentralbl. f. Bakt.* 1904. Bd. 36. S. 332.

1) Abgeschlossen: Ende April 1904; Nachträge bei der Korrektur: Anfang Dezember 1904.

2) Die seit Dunbars letztem Sammelbericht (1896) erschienene Literatur zur Ätiologie des Typhus* unter sachgemässer Beschränkung rein nachprüfender oder kasuistischer fremdländischer Mitteilungen und Ausschluss der Literatur zur Theorie der Agglutination, der spezifischen Schutzkörper im Blute und der Toxinlehre.

21. Beco, Bulletin de l'Acad. de Méd. d. Belgique 1898. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 335.)
22. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 26. S. 186.
23. Behla, Klinisch. Jahrb. 1902. Bd. 10. S. 284—304; auch als Monographie erschienen.
24. Beljaeff, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. (Ref.) S. 87.
25. Bendix u. Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 409.
26. Berends, Inaug.-Dissertation, Utrecht 1900. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 674.)
27. Derselbe, Berichte über das Sanitätswesen des Preussischen Staates für 1895, 1896 u. 1897. (Ref. Hyg. Rundschau 1903. Bd. 13. S. 370.)
28. Berliner u. Cohn, Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47. S. 1263.
29. Bertarelli, Giornale della R. Accadem. di Medicina di Torino, anno 63. (Ref. Baumgarten, Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 231.)
30. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 557.
31. Besredka, Annales de l'Inst. Pasteur. 1902. Bd. 16. pag. 918 ff.
32. Besson, Revue de Médical XVII. 1897.
33. Biberstein, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 27. S. 847.
34. Bienstock, Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 105.
35. Biffi, La Riforma Medica, anno 17. Nr. 213. Bd. III. Nr. 63. pag. 743. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 267.)
36. Birnbaum u. Weber, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29. S. 843.
37. Bischoff u. Menzer, Zeitsch. f. Hygiene. 1900. Bd. 35. S. 307.
38. Bloch, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Bd. 23. S. 806.
39. Derselbe, Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1898. Bd. 30. S. 241.
40. Block, Journal of American med. Association. Bd. 29. pag. 7. Ref. Baumgartens Jahresbericht 1897. Bd. 13. S. 388.
41. Derselbe, Bull. of the Johns Hopkins Hospital. Bd. 8. 119. Ref. ebend. S. 392.
42. Blum, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 1829.
43. Blumenthal, A., Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 626.
44. Blumenthal, B., Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 1641.
45. Blumer, Journal of the Americ. med. association. 1901. Nr. 26.
46. Bodin, Annales de l'Inst. Pasteur 1898. Bd. 12. pag. 458. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 330.)
47. Bollack u. Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 585.
48. Bolley u. Field, Zentralbl. f. Bakt. 1898. 2. Abteil. Bd. IV. S. 881.
49. Bolton, Ch., Journal of Pathol. and Bacteriology. Bd. 7. pag. 137. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. S. 230.)
50. Bonhoff, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 461.
51. Derselbe, 75. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1903. Ref. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1903. Bd. 16. S. 845.
52. Derselbe, Archiv f. Hygiene 1904. Bd. 50. S. 217.
53. Derselbe, ebenda S. 222.
54. Bordoni, Uffreduzzi u. Zernoni, Giornale della Reale società Italiana d'igiene Mailand 1899. pag. 500. (Ref. Hygien. Rundschau 1901. Bd. 11. S. 194.)
55. Bormans, Gazzetta medica di Torino. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 230.)
56. Derselbe, Riv. d'Igiene anno 13. pag. 393. (Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 268.)
57. Bornträger, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Medizin 1901. S. 149.
58. Bösenberg, Inaug.-Dissert., München 1897. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 350.)
59. Bosse, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 798.
60. Bräutigam, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1898. Bd. 11. S. 462.
61. Braun, Arch. d. scienc. biol. St. Petersburg. 1900. Bd. 8. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 226.)

62. Brehme, Archiv f. Hygiene. 1901. Bd. 40. S. 320.
63. Brieger u. Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29. S. 309.
64. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 980.
65. Brill, Medical Record Nov. 29. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 298.)
66. Brion, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 400.
67. Derselbe, Leyden u. Klempner, Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts. 1903. Bd. 2. S. 527.
68. Derselbe u. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 611.
69. Broschniowsky, Inaug.-Dissert. Petersburg 1900. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 32. (Ref.) S. 136.]
70. Brown, Medical Record März 10. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 234.)
71. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29. S. 460.
72. Bruns u. Kayser, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 43. S. 401.
73. Burdach, Ebenda. 1902. Bd. 41. S. 305.
74. Busch, Ebenda. 1898. Bd. 28. S. 479.
75. Büsing, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 442.
76. Busquet, Annales d'hygiène publique. 1902. Bd. 48. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 32. (Ref.) S. 754.]
77. Derselbe, La presse médicale 1902. pag. 593. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. (Ref.) S. 707.]
78. Cambier, Compt. rendus de l'Académie d. Scienc. Bd. 132. pag. 1442.
79. Derselbe, Ebenda. 1901. Bd. 133. pag. 1226. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 268.)
80. Capellari, Gazzetta degli ospedali 1899. Nr. 43.
81. Capogrossi, Annali d'Igiene sperimentale. Bd. 10. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 219.)
82. Casagrandi, Ebenda. 1901. Bd. XI. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. (Ref.) S. 433.]
83. Castellani, La settimana medica. 1899. Nr. 3.
84. Derselbe, Riforma medica. 1900.
85. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 37. S. 381.
86. Derselbe, Ebenda. 1902. Bd. 40. S. 1.
87. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 477.
88. Caton u. Thomas, British med. Journal. 1900. Nr. 1790.
89. Cesaris-Demel, R. Accad. di Medic. di Torino 1898. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 24. S. 594.)
90. Chabal, Revue d'Hygiène 1904. Bd. 26. pag. 436.
91. Chantemesse, Académie de méd. 1901. Juni 4.
92. Derselbe, Semaine médicale 1901. pag. 185. (Ref. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. Bd. 34. Suppl. für 1901. Suppl. S. 135.)
93. Derselbe, Semaine médicale. 1902. pag. 400.
94. Derselbe, Bulletin de l'Académie de Médecine 1903. Nr. 27. Zitiert nach Schepilewsky, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 394.
95. Chatin, Semaine médicale. 1897. pag. 91. (Ref. Vierteljahr chr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1897. Suppl. S. 351.)
96. Christophers, The British Med. Journal. Bd. 1. pag. 71. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 336.)
97. Derselbe, Ebenda. Bd. 2. pag. 599. (Ref. ebenda.)
98. Ciaccio, Annali d'Igiene sperimentale. Bd. 10. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 219.)
99. Clamann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 1024.
100. Clauditz, Hyg. Rundschau 1904. Bd. 14. S. 718.
101. Derselbe, ebenda 865.
102. Clemens, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 280.

103. Clemm, Inaug.-Dissert. Giessen 1901.
104. Cohn, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 44. S. 61.
105. Cole, Zeitschr. f. Hygiene. 1904. Bd. 46. S. 367.
106. Derselbe, Ebenda. S. 371.
107. Coleman u. Buxton, American Journal of the medic. Sciences 1902. pag. 976. (Ref. Baumgarten, Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 297.)
108. Conradi, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Bd. 26. Nr. 39.
109. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29. S. 26.
110. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 1165.
111. Conradi, v. Drigalski u. Jürgens, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 42. S. 141.
112. Coste, Semaine médicale. 1903. Nr. 49. pag. 397.
113. Courmont, Soc. des hôpitaux de Paris. 1901. 27. XII.
114. Derselbe, Semaine médicale. 1902. pag. 6.
115. Curry, Boston medic. and surgic. Journal. Bd. 141. pag. 513. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 293.)
116. Curschmann, in Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. 1898. Bd. 3.
117. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1899. Bd. 46. S. 1597.
118. Derselbe, Ebenda. 1900. Bd. 47. S. 1449.
119. Curtius, Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1904. Bd. 17. S. 550.
120. Cushing, Johns Hopkins Hospital Bullet. 1900. pag. 156.
121. Deiters, Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47. S. 1623.
122. Deutsch, A., Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege. 1904. Bd. 86. S. 439.
123. Deutsch, L., Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. 13. pag. 689. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 296.)
124. Dieudonné, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 481.
125. Dineur, Bulletin de l'Acad. roy. de méd. de Belgique 1897. Okt. 30.
126. Dombrowsky, Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 209.
127. Dönitz, Festschr. zum 60. Geburtstag von Robert Koch. 1903. S. 209.
128. Dorange, Revue d'hygiène. 1898. Nr. 4. (Ref. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1898. Suppl. S. 147.)
129. v. Drigalski, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. S. 776.
130. Derselbe u. Conradi, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 39. S. 283.
131. Droba, Wiener klin. Wochenschr. 1899. S. 1141. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 299.)
132. v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1897. Bd. 44. S. 699.
133. Durham, The Lancet. Bd. 1. pag. 154. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 336.)
134. Derselbe, Journ. of experim. Medicine. 1901. pag. 353.
135. Ebstein, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 12.
136. Eckhardt, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 1129.
137. Edel, Fortschr. d. Med. 1901. Nr. 14. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 911.
138. Ehram, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 662.
139. van Emden, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 30. S. 19.
140. Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 40. S. 155.
141. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. S. 739.
142. Endo, Ebenda. 1904. Bd. 35. S. 109.
143. Engelmann, Zentralbl. f. Gynäk. 1901. S. 633.
144. Engels, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 667.
145. — Ebenda. 1903. Bd. 33. S. 795.
146. Erdmann u. Winternitz, Münch. med. Wochenschr. 1903. Bd. 50. S. 982.
147. Erne, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 1515.
148. Eschricht, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1900. Bd. 13. S. 417.
149. Euphrat, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. S. 785.
150. Ewald, Festschr. f. E. v. Leiden 1902. Bd. 1.
151. De Feyfer u. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 1692.

153. Ficker, Arch. f. Hygiene. 1903. Bd. 46. S. 274.
154. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Bd. 40. S. 1021.
155. Derselbe, Hygien. Rundschau. 1904. Bd. 14. S. 7.
156. Derselbe u. Hoffmann, Arch. f. Hygiene 1904. Bd. 49. S. 229.
157. Fielitz, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1902. Bd. 15. S. 382.
158. Fischer, Alf., Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 32. S. 407.
159. Fischer, B., Festschr. z. 60. Geburtstage von Robert Koch, Jena 1903. S. 271.
160. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 39. S. 447.
161. Derselbe u. Flatau, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 829.
162. Flatau, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 1245.
163. Flügge, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. Bd. 25. S. 179.
164. v. Fodor u. Rigler, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 23. S. 980.
165. Foerster, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. Bd. 24. S. 500.
166. Fraenkel, A., Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. S. 233.
167. Fraenkel, C., Ebenda. 1897. S. 33.
168. Derselbe, Ebenda. 1897. S. 244.
169. Fraenkel, E., Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 34. S. 482.
170. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 64.
171. Derselbe u. Kister, Münch. med. Wochenschr. 1898. Bd. 45. S. 197.
172. Derselbe u. Otto, Ebenda. 1897. Bd. 44. S. 1065.
173. Fraenkel, P., Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 177, 196.
174. de Franceschi, Revue d'Hygiène. 1904. Bd. 26. S. 415.
175. Frosch, Festschr. zum 60. Geburtstage von Robert Koch, Jena 1903. S. 691.
176. Fulton, Journal of Hygiene. Bd. 1. pag. 422. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 244.)
177. Derselbe u. Stokes, Philadelphia medical Journ. Bd. 3. pag. 789. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 810.)
178. Fürnrohr, Münch. med. Wochenschr. 1901. Bd. 48. S. 1010.
179. Gabritschewsky, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 35. S. 104.
180. De Gage, Lawrence experiment station. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. (Ref.) S. 712].
181. Gärtner, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 28. S. 1.
182. Derselbe, Klinisches Jahrbuch. 1902. Bd. IX. S. 335.
183. Gebauer, Fortschritte der Medizin. 1900. Bd. 18. Nr. 2. S. 21.
184. Gehrmann, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 445.
185. Genersich, W., Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 241.
186. Georgii, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 712.
187. Germano, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. Bd. 24. S. 408—411.
188. Glaser, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 772.
189. Goldberg, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 376.
190. Gorbunow, Wratsch pag. 9. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. S. 287.)
191. Gramann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 804.
192. Graziani, Arch. d. méd. expér. 1897. IX. pag. 98.
193. Gruber, Münch. med. Wochenschr. 1897. Bd. 44. S. 435.
194. Grünbaum, Ebenda. S. 330.
195. Derselbe, British medical Journal. 1904. April 9.
196. Derselbe und Hume, Ebenda. 1902. Juni 14. S. 1473.
197. Gwyn, Johns Hopkins Hospital Bullet. 1898. pag. 54.
198. Derselbe, Philadelphia Medic. Journal. 1900. März 3.
199. de Haan u. Kiewit de Jonge, Mededeelingen uit het Geneskundig Laboratorium Weltefreden Batavia 1902. Zit. nach Brion, Deutsche Klinik. 1903. Bd. 2. S. 527.
200. Hagemann, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 743.
201. Hankin, Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 26. S. 554.
202. Derselbe, Ebenda. 1900. Bd. 28. S. 502.

203. Hanriot, Annales d'hygiène publique 1900. Nr. 5. (Ref. Deutsch. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1900. Supplement. S. 148.)
204. Harrison, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 80. S. 115.
205. Hayaschikawa, Hygienische Rundschau. 1901. Bd. 11. S. 925.
206. Herbert, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 472.
207. Herdman u. Boice, Proc. of the Royal Society. Bd. 64. pag. 289. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 309.)
208. Herford, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 84. S. 341.
209. W. Hesse, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 82. S. 845.
210. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. S. 583.
211. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 84. S. 346.
212. Hetsch, Klin. Jahrbuch. 1904. Bd. 12. S. 73.
213. Hewlett, Medical Record. 1901. 30. Nov. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. (Ref.). 1902. Bd. 31. S. 240.]
214. Derselbe, American Journ. of the medic. Scienc. 1902. pag. 200. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 297.)
215. Hilbert, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 526.
216. Hinterberger, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 86. S. 457.
217. Hirschbruch u. Schwer, Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 864.
218. Hiss, Journal of exper. Medical. 1897. pag. 677. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 356.)
219. Hoffmann, A., Zentralbl. f. innere Medizin. 1897. Nr. 20.
220. Hoffmann, W., Hygienische Rundschau. 1902. Bd. 12. S. 833.
221. Derselbe u. Ficker, Ebenda. 1904. Bd. 14. S. 1.
222. Hofmann, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Bd. 26. S. 448.
223. Horcicka, Wiener med. Wochenschr. 1900. S. 71. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 235.)
224. Horrocks, W. P., British medic. Journal. Bd. 1. pag. 10. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 224.)
225. Derselbe, Journal of Hygiene. 1901. pag. 202.
226. Horton-Smith, Transact. of the Royal med. and surg. Society. London. Bd. 80. pag. 141. (Ref. Baumgartens Jahresbericht f. 1897. Bd. 13. S. 392.)
227. Derselbe, British medic. Journal. Bd. 1. pag. 827. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 233.)
228. Derselbe, Lancet. 1901. Bd. 1. pag. 915 u. 1059.
229. Houston, Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 24. S. 518.
230. Derselbe, British medic. Journal. B. 1. pag. 78. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 307.)
231. Hübener, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 2. S. 705. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 304.)
232. Hume, Zit. bei Johnston, Americ. Journal of the med. Scienc. 1902.
233. Hünermann, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1901. S. 321. (Ref. Deutsch. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1901. Bd. 84. Supplement. S. 144.)
234. Derselbe, Ebenda. S. 487. (Ref. ebenda. S. 139.)
235. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 40. S. 522.
236. Hunter, The Lancet. 1901. März 2.
237. Husemann, Verlag der Wiener med. Blätter. 1897. Nr. 24—28. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 931.)
238. Jacobi, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 72. S. 442.
239. Jacqué, Zentralblatt f. Bakt. 1904. Bd. 86. S. 300.
240. v. Jacksch u. Rau, Ebenda. S. 584.
241. Jancso, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 85. S. 627.
242. Jatta, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 33. S. 185.
243. Jehle, Wiener klin. Wochenschr. 1902. S. 225. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 286.)

244. Jez, Wiener med. Wochenschr. 1898. S. 890. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 322.)
245. Joachim u. Koenigstein, Wiener klinische Wochenschr. 1903. Nr. 35.
246. Jochmann, Münch. med. Wochenschr. 1901. Bd. 48. S. 1478.
247. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 460.
248. Derselbe, Ebenda. 1903. (Ref.) Bd. 33. S. 8.
249. Johnston, Ebenda. 1897. Bd. 21. S. 523.
250. Derselbe, Americ. Journal of the medic. Scienc. 1902.
251. Derselbe u. Mc. Taggart, The Montreal Medic. Journal. 1897. März. Zit. nach Biberstein, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 27. S. 366.
252. Jocs, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 762.
253. Jorns, Hygienische Rundschau 1904. Bd. 14. S. 713.
254. Jurewitsch, Ebenda. 1903, Bd. 33. S. 76.
255. Jürgens, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 43. S. 372.
256. Kaemmerer, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Bd. 41. S. 699.
257. Kaempfe, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1897. Bd. 10. S. 576.
258. Kamen, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 21. S. 440.
259. Kanthack, Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 896 (als Referent).
260. Kasel u. Mann, Münch. med. Wochenschr. 1899. Bd. 46. S. 581.
261. Kashida, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 21. S. 802.
262. Kayser, Ebenda. 1902. Bd. 31. S. 426.
263. Derselbe, Arch. f. Hygiene. 1904. Bd. 48. S. 313.
- 263a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 1803.
264. Kirsch, Ebenda. 1903. Bd. 29. S. 733.
265. Kirstein, Fr., Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 35. S. 123.
266. Derselbe, Ebenda. 1904. Bd. 46. S. 229.
267. Kiester, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 22. S. 497.
268. Klinger, Ebenda. 1902. Bd. 32. S. 542.
269. Klopstock, Berliner klin. Wochenschr. 1902. Bd. 39. S. 803.
270. Kloumann, Zentralblatt f. Bakt. 1904. Bd. 36. S. 312.
271. Koch, J., Monatshefte f. Geburtshilfe u. Gynäk. 1902. Bd. 16. S. 198.
272. Koch, R., Veröffentlichungen a. d. Gebiete d. Militär-sanitätswesen. 1902. Heft 21
273. Koelzer, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 36. S. 75.
274. Köhler, F., Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 683.
215. Derselbe, Klin. Jahrbuch. 1902. Bd. 8. S. 39.
276. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1903. Bd. 50. S. 1379.
277. Köhler u. Scheffler, Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47. S. 757.
278. Kōnitzer, Ebenda. 1899. Bd. 46. S. 1145.
279. Konrádi, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. S. 568.
280. Korte, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 44. S. 243.
281. Kraemer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 70. S. 133.
282. Krause, F., Arch. f. Hygiene. 1902. Bd. 44. S. 75.
283. Krause, P., Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47. S. 207.
284. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 677.
235. Derselbe, Ebenda 1904. Bd. 36. S. 121.
286. Krause u. Hartog, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Bd. 40. S. 756.
287. Krause u. Stertz, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 44. 3. Heft. S. 469.
288. Kruse, Zentralbl. f. öffentl. Gesundheitspf. 1900. Bd. 19. S. 37 ff.
289. Kübler, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1900. Bd. 29. S. 256.
290. Kübler u. Neufeld, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 31. S. 133.
291. Kühn, Münch. med. Wochenschr. 1901. Bd. 48. S. 926.
292. Derselbe, Ebenda. 1902. Bd. 49. S. 2033.
293. Derselbe, Monographie. 1904. Fischer, Jena.
294. Kühnau, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. Bd. 25. S. 492.
295. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1897. Bd. 34. S. 397.

296. Kurpjuweit, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 157.
297. Kurth, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 501.
298. Labowski u. Steinberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 79.
299. Lam, Rapporten van den Scheikundigen bi den Keuringsdienst van Voedingsmiddelen over 1903. Rotterdam 1904. Sonderabdr. S. 22.
300. Landmann, Festschrift z. 68. Versammlung Deutsch. Naturforscher u. Ärzte z. Frankfurt a. M. S. 248.
301. Landsteiner, Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 19.
302. Langstein u. Meerwein, Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 787. (Ref. Hygien. Rundschau. 1904. Bd. 14. S. 371).
303. Laming Evans, The Journal of Pathol. and Bacteriol. 1903.
304. Laschtschenko, Hygienische Rundschau. 1899. Bd. 9. S. 105.
305. Lemoine, Revue d'Hygiène 1904. Bd. 26. S. 429.
306. Lentz, Klin. Jahrbuch. 1903. Bd. 11. S. 315.
307. Lentz u. Tietz, Münch. med. Wochenschr. 1903. Bd. 50. S. 2139.
308. Lesage, Soc. de biol. 1897. Okt. 16. (Ref. Semaine médicale. 1897. pag. 383).
309. Levy, E. u. Bruns, Berliner klin. Wochenschr. 1897. Bd. 34. S. 491.
310. Levy, E. u. Jakobsthal, Archiv f. Hygiene. 1902. Bd. 44. S. 113—126.
311. Levy, E. u. Kayser, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 489.
312. Levy, J., Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 33.
313. Derselbe u. Giseler, Münch. med. Wochenschr. 1897. Bd. 44. S. 1435.
314. Libman, Journal of med. Research. 1902. Bd. 8. Nr. 1.
315. Lindemann, Zentralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. 1900.
316. Lion, Münch. med. Wochenschr. 1904. Jahrg. 51. S. 908.
317. Lipschütz, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. S. 798.
318. Livingood, Ebenda. 1898. Bd. 23. S. 980.
319. Löffler, Weyls Handbuch der Hygiene. 1901. Bd. 1. S. 694.
320. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29. Vereinsbeilage. S. 286.
321. Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 314.
322. Longcope, Americ. Journal of the med. Sciences. 1902.
323. Lotz, Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 41. S. 185.
324. Luksch, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. S. 113.
325. Luttinger, Ebenda. 1900. Bd. 28. S. 229.
326. Mac Conkey, The Lancet Nr. 2. pag. 20. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 216).
327. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. S. 740.
328. Macfadyen u. Rowland, Ebenda. 1901. Bd. 30. S. 753.
329. Mac Weeney, The Lancet Bd. 1. pag. 380. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 299).
330. Derselbe, British medic. Journal. 1900. Bd. 1. pag. 844.
331. Maggiora u. Valenti, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 42. S. 185.
332. Malvoz, Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. 11. pag. 582. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1897. Bd. 13. S. 365).
333. Mankowski, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 21.
334. Derselbe, Russ. Arch. f. Pathol. Bd. 8. Heft 4. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1899. Bd. 15. S. 283).
335. Derselbe, Ebenda. S. 287. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 23).
336. Manning, Journal of the Americ. med. Association. 1902. Mai. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 32. (Ref.). pag. 179].
337. Mayer, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. S. 125.
338. Markus, Ebenda. 1898. Bd. 24. S. 384.
339. Marsden, British medic. Journal. 1900. Bd. 1. pag. 1017.
340. Martin, S., Report of Med. Officer of the local Gov. Board 1897—98. pag. 303. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 330).
341. Martinotti, Riforma medica 1904. Nr. 28.

342. Martoglio, *Annali d'Igiene sperimentale* Nr. 4. pag. 449. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 801).
343. Megele, *Münch. med. Wochenschr.* 1903. Bd. 50. S. 598.
344. Meltzer, *The New York Medic. Journal.* 1902. Bd. 75. [Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. (Ref.) Bd. 33. S. 662].
345. Mewius, *Zeitschr. f. Medizinal-Beamte.* 1898. Bd. 11. S. 601.
346. Derselbe, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1899. Bd. 32. S. 422.
347. Derselbe, *Zeitschr. f. Medizinalbeamte* 1900. Bd. 13. S. 559.
348. Meyer, J., *Berliner klin. Wochenschr.* 1904. Bd. 41. S. 166.
349. Mills, *Internat. med. Kongr. z. Moskau.* 1897. (Ref. Zentralbl. f. innere Medizin 1897. Nr. 38).
350. Mühsam, *Zentralbl. f. Chirurgie.* 1897. S. 989.
351. Müller, Fr., *Zentralbl. f. Bakt.* 1899. Bd. 26. S. 51.
352. Müller, P. Th., *Münch. med. Wochenschr.* 1903. Bd. 50. S. 56.
353. Derselbe, *Ebenda.* S. 212.
354. Morse, *Journal of the Boston Soc. of med. Scienc.* Bd. 5. pag. 12. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 227).
355. Moynitran, *The Lancet* 1903, Juni 6.
356. Nachod, *Prager med. Wochenschr.* 1897. Nr. 44.
357. Nägeli, *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1901. Bd. 67.
358. Nakanishi, *Zentralbl. f. Bakt.* 1901. Bd. 30. S. 97.
359. Neisser u. Shiga, *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. Bd. 29. S. 61.
360. Neufeld, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1899. Bd. 30. S. 498 ff.
361. Derselbe, *Deutsche med. Wochenschr.* 1900. Bd. 26. S. 824.
362. Derselbe, in Kolle und Wassermann. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* 1903. Bd. 2. S. 204.
363. Neumann, *Deutsche med. Wochenschr.* 1901. Bd. 27. S. 769.
364. de Nobele, *Annales soc. méd. Gent.* 1899.
365. Derselbe, *Ebenda.* 1901.
366. Noetel, *Zeitschr. f. Hygiene* 1904. Bd. 47, S. 211.
367. Ohlmacher, *Journal of the Americ. med. Association* Bd. 29. pag. 419. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 396).
368. Ohlmüller, *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1904. Bd. 20. S. 78.
369. Omelianski, *Zentralbl. f. Bakt.* 1903. Bd. 34. S. 1.
370. van Oordt, *Münch. med. Wochenschr.* 1897. Bd. 44. S. 827.
371. Orłowsky, *Wratsch* 1903. Nr. 9.
372. Park, *British med. Journal.* 1897. Bd. 2. p. 1778. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1897. Bd. 13. S. 356).
373. Derselbe, *Journal of the Boston Society of medic. Science.* Bd. 4. pag. 213. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 222).
374. Penkert, *Zeitschr. f. Medizinal-Beamte.* 1897. Bd. 10 S. 573.
375. Peppler, *Inaug. Dissertation.* Erlangen. 1901. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 223).
376. Péré, *Compte rend. de la soc. de biolog.* 1897. pag. 446. zit. nach Segin. *Zentralbl. f. Bakt.* 1903. Bd. 34. S. 202.
377. Petkowitsch, *Zentralbl. f. Bakt.* 1904. Bd. 36. S. 304.
378. Petruschky, *Zentralbl. f. Bakt.* 1898. Bd. 23. S. 577.
380. Derselbe, *Deutsche med. Wochenschr.* 1902. Bd. 28. S. 212.
381. Derselbe, *Gesundheit.* 1903. Nr. 13.
382. Pfaundler, *Münch. med. Wochenschr.* 1899. Bd. 46. S. 472.
383. Pfeiffer, *Klin. Jahrbuch.* 1900. Bd. 7. S. 159.
384. Pfeiffer u. Marx, *Deutsche med. Wochenschr.* 1898. Bd. 24. S. 47.
385. Pfuhl, *Zentralbl. f. Bakt.* 1899. Bd. 26. S. 49.
386. Derselbe, *Zeitschr. f. Hygiene.* 1902. Bd. 40. S. 555.
387. Picht, *Zeitschr. f. Medizinal-Beamte.* 1900. Bd. 13. S. 422.

388. Pick, Wiener klin. Wochenschr. S. 82. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 370).
389. Piorkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1899. Bd. 36. S. 145.
390. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Vereinsbeilage. Bd. 25. S. 39. u. S. 266.
391. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47, S. 87.
392. Pistor, Vierteljahrschr. f. d. Gesundheitpf. 1904. Bd. 86. S. 617.
393. Pitha, Zentralbl. f. Gynäkolog. 1897. Nr. 87.
394. Plange, Inaug.-Dissertation. Marburg. 1901. (Ref. Hygien. Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 732).
395. Polacco u. Gemelli, Zentralbl. f. innere Med. 1902. S. 1217.
396. Poore, The Lancet. 1901. 18. Mai.
- 396a. Posselt u. Sagasser, Hygien. Rundschau. 1904. Bd. 14. S. 1147.
397. Pottien, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1898. Bd. 11. S. 165.
398. Priefer, Zeitschr. f. Hygiene. 1904. Bd. 46. S. 23.
399. Prochaska, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1901. Bd. 70.
400. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 132.
401. Pröschner, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 400.
402. Puppel, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. S. 877.
403. Quill, British med. Journal. Bd. 1. pag. 388. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 294).
404. Ramaroni, Revue d'hygiène. Bd. 19. 645. (Ref. Zentralbl. f. allgem. Gesundheitpf. 1897. S. 426).
405. Rambousek, Archiv f. Hygiene. 1900. Bd. 38. S. 382.
406. Ransom u. Kitashima, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Bd. 23. S. 295.
407. Rapmund, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1897. Bd. 10. S. 580.
408. Rath, Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 25. S. 549.
409. Reichenbach, Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 483.
410. Reincke, Zeitschr. f. Hygiene. 1897. Bd. 24. S. 349.
411. Remlinger, Annales de l'Inst. Pasteur. 1897. Bd. 11. pag. 829.
412. Derselbe, Revue de méd. Nr. 12. pag. 998. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 230).
413. Remlinger u. Schneider, Annales de l'Inst. Pasteur. 1897. Bd. 11. S. 55.
414. Remy, Annales de l'Inst. Pasteur. 1900. Bd. 14. S. 555.
415. Derselbe, Ebenda. S. 705.
416. Derselbe, Ebenda. Bd. 15. S. 145. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 225).
417. Derselbe, Ebenda. Bd. 14. S. 555. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 221).
418. Richardson, M. W., Boston medical and surgical Journal. Bd. 137. pag. 570. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 396).
419. Derselbe, British medic. Journal. 1897. Bd. 2. S. 1842.
420. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 21. S. 445.
421. Derselbe, Journal of experimental Medicine. 1898. pag. 349. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 324).
422. Derselbe, Journal of the Boston Soc. of med. Scienc. Bd. 3. pag. 79. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 298).
423. Derselbe, Journal of the Boston Soc. of med. Scienc. Bd. 4. pag. 110. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 212).
424. Richardson, M. W., Journal of the Boston Soc. of med. Scienc. 1903. Febr. 5. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. (Ref.) S. 291).
425. Richardson, O., Journal of the Boston Soc. of med. Scienc. Bd. 5. pag. 116. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 231).
- 425a. Richter, Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1904. Bd. 17. S. 840.
426. Ricken, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1901. Bd. 14. S. 367.

427. Riedel, Ebenda. 1897. Bd. 10. S. 817.
428. v. Rieder, Deutsche Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 1901. Bd. 33. S. 577.
429. Ritter, Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1904. Bd. 17. S. 657.
430. Robertson, British medic. Journal. Bd. 1. pag. 69. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1898. Bd. 14. S. 330).
431. Rodet, Compt. rend. de la société de biol. 1899. pag. 760. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 746).
432. Rodet u. Lagriffont, Ebenda. 1902. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. (Ref.). S. 304).
433. Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 1041.
434. Rosqvist, Hygienische Rundschau. 1904. Bd. 14. S. 353.
435. Rostoski, Münch. med. Wochenschr. 1899. Bd. 46. S. 209.
436. Roth, Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13. S. 489.
437. Derselbe, Archiv f. Hygiene. 1904. Bd. 49. S. 199.
438. Rothberger, Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 24. S. 513.
439. Rouget, d'Hygiène 1904. Bd. 26. pag. 928.
440. Roux, Compt. rend. de l'Académie de Sciences 1899. pag. 677.
441. Ruata, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. S. 576.
442. Rullmann, Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 321.
443. Rumpf, Berliner klin. Wochenschr. 1900. Bd. 37. S. 493.
444. Sangree, Medic. record (New York). Bd. 55. pag. 88.
445. Saquépée, Annales de l'Inst. Pasteur. 1901. Bd. 15. pag. 249. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 228).
446. Schanz, Archiv f. klin. Chirurgie 1900. Bd. 61. S. 103.
447. Schebrow, Inaug.-Dissertation. St. Petersburg. 1899. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 299).
448. Scheffler, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. S. 199.
449. Schepilewsky, Ebenda. 1903. Bd. 33. S. 394.
450. Schichold, Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 64. S. 505. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 300).
451. Schlegtendal: Deutsche Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 1900. Bd. 32. S. 287.
452. Derselbe, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte. 1903. Bd. 16. S. 641.
453. Schmidt, Ebenda. S. 753.
454. Schmidt, R., Wiener klin. Wochenschr. Nr. 49. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 299).
455. Scholtz, Hygienische Rundschau. 1898. Bd. 8. S. 417.
456. Scholz u. Krause, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1900. Bd. 41. S. 403.
457. Schottmüller, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Bd. 26. S. 511.
458. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 36. S. 363.
459. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 1561.
- 459a. Derselbe, Ebenda. 1904. Bd. 51. S. 294.
460. Schüder, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 38. S. 343.
461. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 762.
462. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 42. S. 317.
463. Schudmack u. Vlachos, Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 29.
464. Schuhmacher, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 30. S. 364.
465. Derselbe, Ebenda. 1901. Bd. 37. S. 323.
466. Schulz, M. F. O., Berliner klin. Wochenschr. 1898. Bd. 35. S. 748.
467. Schütze, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1899. Bd. 38. S. 99.
468. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 478.
469. Sedgwick u. Winslow, Journal of the Boston Soc. of medic. Scienc. Bd. 4. pag. 181. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 684).
470. Dieselben, Memoirs of the Americ. Academy of arts and sciences. Bd. 12. Nr. 5. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 268).

471. Seemann, Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 22. S. 571. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 279).
472. Segin, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. S. 202.
473. Shiga, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Bd. 41. S. 79.
474. Sion u. Negel, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 481.
475. Sitsen, Ebenda. 1899. Bd. 26. S. 65.
476. Sklower, Inaug.-Dissertation. Leipzig. 1897.
- 476a. Sobernheim, Offiziell. Bericht ü. d. dritte Hauptvers. d. deutsch. med. Beamtenvereins z. Danzig. 1904. S. 105.
477. Sommerfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1900. Bd. 37. S. 916.
478. Speier, Inaug. Dissertation. Breslau. 1897.
479. Springfield, Deutsche Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. Bd. 30. Suppl. S. 41. u. Bd. 31. Suppl. S. 38.
480. Springfield, Gräve u. Bruns, Klinisches Jahrbuch. 1904. Bd. 12. S. 29.
481. Staehelin, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. S. 161, 201. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 340).
482. Stäubli, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 375.
483. Derselbe, Ebenda. S. 458.
484. Derselbe, Ebenda 1904. Bd. 36. S. 291.
485. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 2127.
486. Steinberg, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. S. 581.
487. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 469.
488. Stern, Berliner klin. Wochenschr. 1897. Bd. 34. S. 225.
489. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 23. S. 673.
490. Derselbe, Allgem. medicin. Zentralzeitung. 1898. Nr. 48. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 338).
491. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Bd. 25. S. 681.
492. Stern u. Korte, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Bd. 41. S. 213.
493. Sternberg, Zeitschr. f. Hygiene. 1900. Bd. 34. S. 349.
494. Stewart, British medic. Journal. Bd. 1. pag. 1463. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1901. Bd. 17. S. 221).
495. Stokes u. Fulton, Journal of the Boston Soc. of medic. Scienc. Bd. 5. pag. 348. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Bd. 17. S. 244).
496. Stoddart, Journal of Patholog. 1896. Bd. 4. pag. 429. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 354).
497. Strassburger, Münch. med. Wochenschr. 1899. Bd. 46. S. 5.
498. Streng, Inaug.-Dissertation Helsingfors 1902. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 32. (Ref.) S. 439).
- 498a. v. Stühlern, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 358.
499. Sudakoff, Wratsch 1898. Nr. 25. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 25. S. 575).
500. Takaki u. Werner, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 27. S. 31.
501. Talayrach, Revue d'Hygiène. 1904. Bd. 26. S. 316.
502. Tarchetti, La Clinica medica italian. Bd. 39. pag. 16. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1899. Bd. 15. S. 289).
503. Tavel, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 166.
504. Tenholt, Zeitschrift f. Medizinal-Beamte. 1900. Bd. 13. S. 149.
505. Derselbe, Zentralbl. f. allgem. Gesundheitspf. 1901. S. 79.
506. Thoinot et Brouardel, Semaine médicale. 1898. pag. 126.
507. Thompson, British medic. Journal. 1898. Nr. 3. (Ref. Deutsch. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspf. 1898. Bd. 30. S. 343).
508. v. Tiling, Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 51. S. 2129.
509. Tobiesen, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1901. Bd. 43. S. 147.
510. Tooth, The Lancet. 1901. 16. März.
511. Trautmann, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 45. S. 139.

512. Derselbe, Ebenda. 1904. Bd. 46. S. 68.
513. Trumpp, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Bd. 35. S. 609.
514. Turro, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. S. 178.
515. Unger, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. S. 522.
516. Unger u. Portner, Münch. med. Wochenschr. 1899. Bd. 46. S. 1737.
517. Urban, Wiener med. Wochenschr. 1897. Nr. 32—35. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 381).
518. Ustvedt, Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1900. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Bd. 26. Lit. S. 111.
519. Vagedes, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1903. S. 243.
520. Vaillard, Bullet. méd. 1897. Nr. 80. (Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897. Bd. 44. S. 1483).
521. Valenti, Annali d' Igiene sperimentale. Jahrg. 10. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 236).
522. Vallet, Arch. d. med. experim. et d'anat. pathol. 1901. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31 (Ref.). S. 89 u. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Bd. 27. Lit. S. 327).
523. Vanzetti, Giornale della R. Accadem. di medic. di Torino. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1900. Bd. 16. S. 232).
524. Vaughan, Chicago. Medical Reporter. Juli. 1900.
525. Veeder, Reports and Papers of the Americ. Public. Health Assoc. Bd. 24. S. 260. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 352).
526. Derselbe, Medical Report. Bd. 62. S. 121. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 261).
527. van de Velde, Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 23. S. 481.
528. Velich, A., Archiv f. Hygiene. 1904. Bd. 49. S. 113.
529. Veröffentlichungen d. Kaiserl. Gesundheitsamtes 1898. S. 362.
530. Vincey, Revue d'Hygiène. 1904. Bd. 26. S. 895.
531. Walker, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 297.
532. Wallgren, Archiv f. Gynäkologie. 1899. Bd. 9.
533. Walter, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Bd. 30. S. 1193.
534. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 42. S. 267.
535. Weichardt, Ebenda. 1901. Bd. 36. S. 440.
536. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Bd. 28. S. 835.
537. Weigmann, Milchzeitung. 1901. Bd. 30. S. 417.
538. Weil, E., Prager med. Wochenschr. 1904. Nr. 19.
539. Weil, R., Hygienische Rundschau. 1901. Bd. 11. S. 485.
540. Weinberg, Compt. rend. de la soc. de biolog. S. 905. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 385).
541. Welch, Journal of Americ. med. Association. 1897. Bd. 29. pag. 301. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 374).
542. Wendt, Inaug.-Dissertation. Königsberg. 1902. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1902. Bd. 18. S. 263).
543. Wernicke, Deutsche militär-ärztliche Zeitschr. 1902. S. 58.
544. Wesener, Münch. med. Wochenschr. 1904. Jahrg. 51. S. 993.
545. Whittier, Boston med. and surgic. Journal. 1901. Nr. 19. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 30. S. 307).
546. Widai, British medic. Journal. 1897. pag. 1773. Zit. nach Biberstein. Zeitschrift f. Hygiene. 1898. Bd. 27. S. 360).
547. Derselbe, Semaine médical. 1902. S. 39.
548. Widai u. Nobécourt, Semaine médicale. 1897. S. 235.
549. Dieselben, Ebenda. S. 842. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 364).
550. Widai u. Sicard, Annales de l'Inst. Pasteur. 1897. Bd. 11. S. 353. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1897. Bd. 13. S. 358).
551. Dieselben, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. pag. 412. (Ref. Baumgartens Jahresber. 1898. Bd. 14. S. 334).

552. Wiener, Zentralbl. f. Bakt. 1908. Bd. 34. S. 406.
553. Wilckens, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 27. S. 264.
554. Windelbandt, Wratsch. 1902. Nr. 19. (Zit. nach Schepilewsky, Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 394.
555. Winterberg, Zeitschr. f. Hygiene. 1899. Bd. 32. S. 375.
556. Wittich, Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 26. S. 390.
557. Wolf, Sidney, Ebenda. 1899. Bd. 25. S. 311.
558. Derselbe, The Americ. Journal of the medic. Scienc. 1903. April.
559. Wolff, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 27. S. 849.
560. Derselbe, Ebenda. 1902. Bd. 31. S. 69.
561. Derselbe, Ebenda. 1903. Bd. 33. S. 645.
562. Wurtz u. Bourges, Archiv de medic. experiment. 1901. Bd. 13.
563. Zängerle, Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 47. S. 890.
564. Zielleczky, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 752.
565. Ziemke, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Bd. 23. S. 234.
566. Zupnik, Münch. med. Wochenschr. 1902. Bd. 49. S. 1305.
567. Derselbe u. Posner, Prag. med. Wochenschr. 1903. S. 205. (Ref. Hygienisch. Rundschau. 1903. Bd. 18. S. 1038.

Vorkommen der Typhusbazillen und Übertragungsmöglichkeiten.

Hinsichtlich des Menschen.

Die stets sich erneuende Quelle für die Verbreitung der Typhusbazillen in der Aussenwelt liegt im infizierten Menschen. Dass dieser mit den Fäces den Infektionsstoff entleert und verstreut, wurde schon vor fünfzig Jahren von dem Engländer Budd¹⁾ ausgesprochen und später durch die moderne bakteriologische Forschung bestätigt und erklärt. Doch nahm man noch bis vor wenigen Jahren an, dass die Krankheitserreger fast durchweg nur während der Zeit der klinischen Symptome im Stuhl, und nur in diesem, enthalten seien. Die unter Robert Kochs (272) geistiger Leitung unternommene Typhusbekämpfung (in der Eifel, der Pfalz und den Reichslanden) hat indes Forschungsergebnisse gezeigt, die in Verbindung mit anderen wichtigen Beobachtungen unsere epidemiologischen Anschauungen und damit prophylaktischen Massnahmen wesentlich beeinflusst haben. Man weiss heute, dass die Typhuserreger über Wochen und Monate sich im Stuhl von als „gesund“ Entlassenen halten können; dass sie aber auch fast stets im Blut, oft im Harn, zuweilen im Auswurf, in Sekreten, Transsudaten, Abszessen und Organen der Patienten angetroffen werden. Ja, es ist, wie bei der Cholera, festgestellt, dass namentlich bei Epidemien nicht wenige Menschen die Typhuskeime in sich beherbergen und ausscheiden können, ohne dabei ernstliche oder gar überhaupt klinische Erschei-

1) The Lancet 1856, 1859, 1860.

nungen zu zeigen. Ein lehrreiches Beispiel gerade für diese letzte Möglichkeit bringt v. Drigalski (129) herbei. Er hatte unter anderen „Keimträgern“ eine im übrigen gesunde Hausfrau in Beobachtung, die Monate hindurch Reinkulturen von Typhusbazillen mit dem Stuhl entleerte. Durch solche Erfahrungen wird naturgemäss die Ansicht von der Mortalität des Typhus erheblich geändert.

Nach 64, hinsichtlich des Beginns der Erkrankung genau erforschten Fällen stellt v. Drigalski (129) folgende Übersicht der Bakterienausscheidung mit dem Stuhl auf:

Typhusbazillen fanden sich:

in den ersten 5 Tagen:	10 mal = 15,6 Proz.
vom 6. bis 10. Tage:	15 „ = 23,4 „
„ 11. bis 20. „	21 „ = 33,0 „
„ 21. bis 27. „	8 „ = 11,5 „
nach 8 bis 10 Wochen:	7 „ = 11,0 „
„ 3 Monaten und später:	3 „ = 4,7 „

Herbert (206) konnte in der Irrenanstalt Göppingen unter 98 Patienten freilich bei nur dreien während der ersten 4 Wochen der Rekonvaleszenz Typhuskeime im Stuhl nachweisen. Bei einem von ihnen — mittelschwerer Fall mit Rezidiv — fiel die erste, dritte und vierte Stuhluntersuchung (jede von der nächsten durch einen 8tägigen Zwischenraum getrennt) negativ, die zweite und fünfte positiv aus, so dass auch hier noch 6 Wochen nach dem ersten fieberfreien Tage Typhusbazillen nachweisbar waren.

Aus v. Drigalskis (129) erwähnter Veröffentlichung geht hervor, dass die Fälle von klinisch nicht ausgeprägtem Typhus ungeahnt häufig sind. Schon Koch (272) berichtet von einer Dorfgruppe, wo während mehrerer Monate nur 8 Erkrankungen ärztlich gemeldet worden waren, aber 72 bakteriologisch nachgewiesen werden konnten. Einen wichtigen Beitrag in dieser Frage bilden Velichs (528) Mitteilungen über 36 Fälle von Abdominaltyphus (während 17 Jahren im K. K. Inst. f. gerichtl. Med. zur Sektion gelangt), die während des Lebens als solche nicht diagnostiziert worden waren. Die betreffenden Personen waren ganz anderen Erkrankungen, vorwiegend Herzleiden, erlegen. Weichhardt (535) sah einen Fall, den die Blutuntersuchung¹⁾ als Typhus erwiesen habe, unter vorwiegend cerebralen Symptomen verlaufen. Es fehlten die typischen klinischen und pathologisch-anatomischen Merkmale.

Bei systematischen Untersuchungen über die Verteilung der Typhuskeime im Mund-Magen-Darmtraktus fand v. Drigalski (129) sie, in

¹⁾ Blutuntersuchung allein kann heute nicht mehr als genügend für die Diagnosenstellung angesehen werden.

Übereinstimmung mit Jürgens im Rectum bis hinauf zum Cökum spärlich oder gar nicht, dann bis vor den Magen in stets steigender Anzahl. Aber auch auf der Schleimhaut des Magens zeigten sich, was bis jetzt nicht bekannt war, selbst bei deutlich sauerem Inhalt reichlich Typhuskeime. Die ganze Speiseröhre, sodann der Zungenbelag und zuweilen die Tonsillen ergaben die Erreger. Die mesenterialen und grossen Bauchdrüsen, die Galle enthielten sie stets in grossen Mengen. Ja selbst die willkürliche Körpermuskulatur, ferner das Fleisch des Herzens, des Uterus, die Lungen- und Luftröhrenschleimhaut liessen die Typhusbazillen selten vermissen.

„Wir haben es also — um v. Drigalskis eigene Worte zu gebrauchen — bei der Typhusinfektion mit einer Bakteriämie zu tun, die sehr wahrscheinlich meist ihren Ausgang vom Darmrohr nimmt, und bei der es nicht Wunder nehmen kann, wenn die verschiedensten Se- und Exkrete die Erreger enthalten.“

Die heute zu einem System ausgebaute Anschauung vom Wesen der Typhuserkrankung musste indes ganz allmählich erst durch zahlreiche klinische und bakteriologische Beobachtungen im Laufe der letzten Jahre begründet werden.

Die ersten diesbezüglichen Hinweise verdanken wir wohl Hueppe¹⁾ und Seitz²⁾, die das Vorkommen von Typhusbazillen im Harn feststellten. Die Entdeckung fand lange keine rechte Beachtung. Dann aber verschafften ihr die Untersuchungen namentlich von Wright und Semple³⁾, Horton Smith (226, 227), Levy und Gissler (313), Petruschky (378), Rostoski (435), Schichold (450), Richardson (421), Schüder (461), Neufeld (361), Burdach (73) allgemeine Anerkennung. Häufig wird der Harn bei Durchbruch eines solchen Typhus-Nierenherdes deutlich trübe infolge der Unzahl von Bazillen. Alle Autoren stimmen darüber überein, dass freilich der epidemiologische Wert dieser Feststellung grösser ist, als der klinische, da die Bakterien erst verhältnismässig spät, frühestens nach der ersten Woche im Harn erscheinen. Um so länger aber kann ihre Ausscheidung sich in die Rekonvaleszenz erstrecken, noch weit in Zeiten hinein, wo der klinische Nachweis einer entzündlichen Nierenschädigung nicht mehr zu erbringen ist. Darauf, wie auf die ungeheure Menge der Bakterien, die bisweilen im Harn sich finden, wies zuerst Petruschky (378) hin. In einem seiner Fälle wurde die Bazillenausscheidung bis 7 Wochen nach dem ersten fieberfreien Tage beobachtet; bei einer Patientin von Dönitz, wie v. Drigalsky (129) berichtet, mindestens 9 Monate lang nach der

1) Hueppe, Fortschritte der Medizin 1886. S. 448.

2) Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie. München 1886.

3) Wright und Semple, The Lancet 1895.

Erkrankung. In einem anderen, von Petruschky (378) mitgeteilten Falle traten die Keime erst 6 Tage nach der Entfieberung im Harn auf und währten nur etwas über 8 Tage, fanden sich aber so reichlich, dass Petruschky 172 Millionen in einem Kubikzentimeter Harn zählte. Auch Krause (zit. nach Rumpf) fand ungemein hohe Zahlen. Er, wie die anderen Autoren fordern daher sorgsamste Desinfektion, namentlich des trüben Harns Typhuskranker, und peinliche Sauberkeit des Pflegepersonals, um Kontaktinfektionen nach Möglichkeit zu vermeiden. Schon Curschmann (118) war es verwunderlich, dass bei dem relativ häufigen Passieren der Typhuskeime durch die Blase eigentlich recht selten Cystitis auftritt. Braun (61) beschreibt einen Fall von primärer Typhusbazillen-Cystitis ohne Allgemeininfektion (!) infolge Katheterisierens; Kurpjuweit (296) wies denn auch nach, dass Typhusbazillen in Olivenöl, wie es zum Aufbewahren der Katheter benutzt wird, noch nach 10 Tagen entwicklungsfähig seien.

Da die Typhusbazillen zur Fieberperiode nachgewiesenermassen durch den Lymphapparat ins Blut übertreten, kann es nicht verwundern, dass sie fast in allen Körperteilen und normalen wie pathologischen Gebilden desselben aufgefunden worden sind. v. Stühlern (498a), Edel (138), Dieudonné (124), Jehle (243), v. Drigalski (129), Richardson (424) teilen die Beobachtung von Typhusbazillen im Sputum bei Typhuspneumonie mit. In allen Fällen war der Auswurf stark hämorrhagisch. Die epidemiologische Bedeutung dieser Feststellungen und daher die Forderung der Desinfektion typhöser Sputa liegen auf der Hand.

Minder bedenklich vom epidemiologischen Standpunkt ist das schon erwähnte Vorkommen von Typhusbazillen in anderen Exkreten und Sekreten, wie überhaupt in den Säften sowie Organen des Körpers. Nachdem ihr Übertritt ins Blut usw. schon früher gelegentlich nachgewiesen worden war, verdanken wir den Arbeiten Neufelds (360), Castellanis (83, 84, 87) und Schottmüllers (459) wohlausgearbeitete Methoden zu ihrem Nachweis in den Roseolen und im fließenden Blute. Ihr Prinzip ist die möglichst schnelle und reichliche Verdünnung des zufällig, bzw. beabsichtigt austretenden Blutes, um seine bakteriziden und agglutinierenden Eigenschaften aufzuheben. Neufeld und Castellani nehmen dazu Peptonbouillon, Schottmüller wählt verflüssigten Agar und giesst Platten, was eine Zählung der Keime gestattet.

Rolly (433) empfiehlt Blut, das von aussen eingeliefert wird, zu gleichen Teilen mit einer Lösung von 5 g Pepton und 50 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser zu versetzen. So würden seine Gerinnung vermieden und die bakteriziden Kräfte neutralisiert. Die weitere Verarbeitung geschieht nach Schottmüller oder Neufeld.

Namentlich die Blutentnahme (10—20 ccm aus einer gestauten Armvene), aber auch die Roseolenuntersuchung (leichtes Abschaben von Gewebe nach Desinfektion der Haut) haben heute eine starke Verbreitung in der praktischen Medizin gewonnen. Die Nachprüfungen von Curschmann (117), E. Fränkel (169), Polacco und Gemelli (395), Burdach (73) stellen der Roseolenmethode, die von Auerbach und Unger (10), Scholz und Krause (456), Courmont (113, 114), Hewlett (213), Busquet (77) usw., der bakteriologischen Blutuntersuchung das beste Zeugnis aus. Alle diese Forscher betonen ihren Vorrang vor den sonstigen bakteriologisch-diagnostischen Proben; zumal sie für den Patienten gänzlich unbedenklich sind und meist recht früh eine sichere Diagnose ermöglichen; nach Courmont (113, 114) trifft man sie schon vor dem fünften Tage an; Schottmüller (459) wies sie bei 101 Fällen einmal am zweiten Tage, oft am dritten und vierten Tage, bei Rezidiven schon in den ersten 24 Stunden nach Beginn des Fiebers nach. Leider versagte die Blutuntersuchung zu Zeiten fehlenden Fiebers, da dann die Bakterien i. a. nicht im Blute kreisen; ihre Ausführung kann zuweilen auch dadurch erschwert werden, dass bei schwächlichen und kindlichen Patienten keine genügend starke venöse Stauung erzeugt zu werden vermag.

Nicht unerwähnt darf bleiben, dass es E. Fränkel (169) und nach ihm anderen, unter Anwendung seiner Organbebrütmethode gelang, in den exzidierten Roseolen typisch gelagerte Typhusbazillen mikroskopisch nachzuweisen. Er sieht in den Roseolen: durch metastatische Ablagerung von Typhusbazillen in den Lymphräumen der Haut bedingte Entzündungen der letzteren.

Die Diagnose des Typhus durch Anwendung der sonst so erfolgreichen Milzpunktion kommt heute kaum mehr in Betracht. Ihrer Gefährlichkeit wegen hat sie auch Curschmann (116) wieder in seiner Monographie verworfen.

Weiterhin finden wir bei Typhuskranken die Erreger vielfach, nach manchen Autoren: Kanthack (259), v. Drigalski (129) stets in der Gallenblase. Sie können in ihr ohne alle klinischen Erscheinungen bleiben; geben aber nicht selten zu Entzündungen [v. Dungern (133), Richardson (418), Schebrow (447), Brion (66), v. Drigalski (129)] und Steinbildung [Richardson (419), Droba (131), v. Drigalski (129)], ja vielleicht zu Rezidiven Anlass. Nach letzterem halten sich die Typhuskeime in Menschen- und Ochsengalle besser als die meisten anderen Bazillen (z. B. Coli). Wie lange nach überstandem Typhus die Erreger im Körper ohne weitere Schadenstiftung weilen und weiterleben können, lehrt die Mitteilung von Droba (131). Er konnte

in einem Falle, wo vor 17 Jahren Typhus bestanden hatte, aus dem Kern eines Gallensteins noch die Bazillen züchten. Richardson (422) will — freilich berichtet er nur von einem Versuch — experimentell einen Gallenstein erzeugt haben durch Injektion agglutiniierter Bazillen in die Gallenblase und Verabreichung von Calciumphosphat zur Nahrung.

Einwandfrei sind Typhusbazillen in einer Reihe von Entzündungsherden, Exsudaten und Abszessen verschiedener Lokalisation und oft recht bedeutenden Alters nachgewiesen von Muehsam (350), Takaki und Werner (500), Bollack und Bruns (47), O. Richardson (425), Bertarelli (29), Widal (547), Burdach (73) u. a. Pitha (393) und Engelmann (144) fanden sie in einer Ovarialcyste; Busch (74), Unger (515) im Knochenmark. Manches Typhusrezidiv mag auf Mobilisierung solch abgeschlossener Erreger zu beziehen sein. Schulz (466) ferner gewann Typhusbazillen von der Kehlkopfschleimhaut. Bendix und Bickel (25) isolierten sie aus den Plaques des Gaumens bei Angina. Ihre näheren Angaben sind leider sehr summarisch. v. Drigalski (129) fand, wie schon gesagt, in den Tonsillen und dem Zungenbelag echte Typhuskeime, ferner in der Schleimhaut der Luftröhre und der Lungen auch da, wo keine Typhuspneumonie vorlag; schliesslich, ausser an den früher erwähnten Stellen in einem Fall von Otitis media recid. Weiter sind Befunde von Typhusbazillen im Gehirn [Vanzetti (523)] und Meningitisexsudat [Kamen (258), Ohlmacher (367)] mitgeteilt. Curschmann (116) erklärt die Lumbalpunktion als zuweilen therapeutisch und diagnostisch wertvoll.

Speier (478), Richardson (425), Bormans (55), Bolton (49) teilen mehrere Fälle mit, wo ihnen der Nachweis von Typhusbazillen bei Früchten typhuskranker Mütter gelungen sei. Blumer (45) berichtet sogar über ihre Gewinnung aus der Leiche eines Neugeborenen, dessen Mutter bereits vier Monate vor der Geburt an Typhus gelitten habe. v. Drigalski (129) konnte sie einmal von der sauber gereinigten Placentarstelle eines schwangeren Uterus isolieren.

Von epidemiologischer Bedeutung sind diese pathologisch-anatomischen Verhältnisse nur insoweit, als sie in die Aussenwelt gelangende infektiöse Abgänge des Menschen betreffen. Bei der ungeheuren Menge aber, in der die Keime ausgeschieden werden können, liegt, wenn sie nicht unschädlich gemacht werden, ihre Gefahr für die Volksgesundheit auf der Hand. Diese Gefahr vergrössert sich unverhältnismässig noch dadurch, dass auch, wie gesagt, scheinbar Gesunde oder Anderskranke eine Typhusinfektionsquelle darstellen können, weil ihre Abgänge nicht mit Vorsicht behandelt werden. Nach v. Drigalski (129) verläuft namentlich

bei Kindern die akute Krankheit öfters unter dem Bilde einer Angina und Bronchitis oder Bronchiopneumonie, ohne merkliche Darmerscheinungen.

Dass den Kontaktinfektionen zu wenig Beachtung geschenkt werde, führten schon Eschricht (149) und Bornträger (57) aus. Sie weisen darauf hin, wie gerade bei den kleinen Leuten der Begriff der Vorsicht und Reinlichkeit oft recht mangelhaft ausgeprägt ist. Dieselben Hände, die eben einen Schwerkranken besorgt haben, werden im nächsten Augenblick an Mund und Nase gebracht, oder schälen ohne jede Säuberung Kartoffeln, kochen, melken, stricken, hantieren mit Esswaren und anderen Verkaufsgegenständen usw. Die volle Bedeutung der Kontaktinfektion ist indes erst durch die Arbeiten Robert Kochs und seiner Schüler offenbar geworden und wird demgemäss auch in dem letzten „Bericht über das Sanitätswesen des preussischen Staates für 1895 bis 1897“ (27) energisch betont. Nur erwähnt sei, dass die Kontaktinfektion und ihre Verhütung namentlich auch in der Krankenpflege eine grosse Rolle spielt [Curschmann (116), Wesener (544) u. a.].

Die Bekämpfung des Typhus und seine Behandlung fallen nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Ich muss mich daher mit dem Hinweis begnügen, dass Koch (272) bei voller Würdigung der Bedeutung guter Wasserverhältnisse und Beseitigung der Fäkalien den Hauptwert der Typhusbekämpfung auf die Vernichtung der Krankheitüberträger legt in dem Augenblick, wo sie den Menschen verlassen. Was so zu erreichen ist, zeige ein Beispiel. In einer Dorfgruppe, in der der Typhus früher endemisch war, rottete Koch (272) ihn auf diese Weise völlig aus, ohne sich um Verbesserung der Wasserzufuhr und Abfuhr der Fäkalien zu kümmern; das zeigen auch die von v. Drigalski (129) mitgeteilten „Ergebnisse“. So stehen wir heute auf dem Standpunkte, dass „die Typhusepidemie, hervorgerufen etwa durch infiziertes Wasser, Milch oder dergl. nur die Exazerbation eines Dauerzustandes, nämlich der Typhusendemie darstellt. Erfolgreiche Bekämpfung des endemischen Typhus führt auch zum Aussterben der Epidemien.“

Hinsichtlich der Aussenwelt.

Boden, Staub und Luft haben viel von dem Misstrauen, das man ihnen noch bis vor wenigen Jahren als Verbreiter des Typhus entgegenbrachte, verloren. Schüder (460) rechnet diese Medien in seiner wertvollen Zusammenstellung von 650 Typhusepidemien [während 30 Jahren (1870—1899) aus allen Teilen Europas, ferner aus Australien, Afrika und Amerika beschrieben], im ganzen in nur 4% als Ursache heraus. Dazu sind darin noch eine Anzahl Fälle einbegriffen, die wir teils dem Wasser zurechnen müssen, teils auch ganz übersehen dürfen,

da die Anschauung, der Typhus könne bei ruhiger Luft durch die Dünste von Aborten, Kanälen usw. übertragen werden, heute endgültig verlassen ist. Wo wirklich infolge Erdaufgrabungen irgendwelcher Art Typhusausbrüche beobachtet werden, gilt für das Zustandekommen der Infektion das Folgende, was bereits Curschmann (116), Schüder (460), Neufeld (362) u. a. m. für sie ausführen: von den gewiss seltenen Fällen abgesehen, wo keimhaltige Teilchen des Bodens unmittelbar in die Mundhöhle und so in den Verdauungstraktus gelangen, sind daran Schuld infizierte Bodenteilchen, die an Schuhen, Kleidern, Werkzeug, Händen usw. der Arbeiter haften blieben und so mit den Mahlzeiten, Betasten, Schnauben und anderen Handlungen in die Körperöffnungen eindringen.

Germano (187) hat experimentell feststellen können, dass flugfähiger trockner Staub für die Typhusverbreitung ohne Belang sei, da die Typhusbazillen die völlige Austrocknung von Staub oder Erde nicht überdauerten; scheinbar trockene Sachen (Wäsche, Holz) dagegen könnten einen zur Lebenserhaltung der Typhusbazillen hinreichenden Feuchtigkeitsgrad besitzen. Wo sie die Krankheit übertragen, handelt es sich aber wieder um Berührunginfektion. Einen derartigen Übertragungsfall durch infizierte Wäsche teilt Curschmann (116) mit. Kühn (Zeitschr. f. med. Beamte 1900, S. 723) berichtet über Ansteckung zweier Personen durch Gebrauch eines Nachtstuhls, der ein halbes Jahr vorher bei einem Typhuskranken in Gebrauch gewesen und nur oberflächlich gereinigt worden war.

Auch Flügge (163) legt der Typhusinfektion durch Verstaubung oder Versprühung keinen praktischen Wert bei. Neufeld (362) aber macht die interessante Mitteilung, dass englische Ärzte als wichtigsten Infektionsmodus für Südafrika (namentlich auch während der letzten Kriege) gerade die Ausstreuung des eingetrockneten Inhalts von Abortgruben durch heftige Wirbelwinde erklären; ähnliches hatte E. Pfuhl¹⁾ schon 1893 für einige von ihm in Landsberg beobachtete Typhusfälle angenommen. Ob die Keime dabei nun direkt eingeatmet werden, oder auf Nahrungsmittel gelangen, ist gleichgültig.

In diesem Zusammenhange sei darauf hingewiesen, dass auch Insekten, namentlich Fliegen besonders da, wo Massendefäkationen stattfinden z. B. im Kriege, öfter als Überträger verdächtig sind. Neuere praktische Erfahrungen darüber teilt Neufeld (362) mit, experimentell hat sich u. a. Ficker (153) mit der Frage beschäftigt. Er konnte an den äusseren Körperteilen dieser Tiere noch 5 Tage, im Darm noch 9 Tage nach entsprechender Fütterung Typhusbazillen nachweisen; ja

1) Zeitschrift für Hygiene 1893. Bd. 14. S. 1.

in einem Versuch waren die Fliegen noch bis zu dem 23. Tage nach der Fütterung imstande, Typhuskeime auf Gegenstände abzulagern.

Auf sogen. „Typhushäuser“ kommen Ewald (151), Schlegtendal, (452), Richter (425a) und v. Drigalski (129) nochmal zu sprechen. Während erstere eine längere Fortpflanzung der Typhuskeime durch Monate und vielleicht Jahre und Jahrzehnte an günstigen Stellen innerhalb der betr. Häuser vorläufig noch nicht für ausgeschlossen halten, tritt der letztere lebhaft für die Weiterverbreitung der Krankheit durch direkte Kontaktinfektion ein.

Um die praktische Bedeutung aller dieser Übertragungsmöglichkeiten richtig zu bewerten, muss man sich bewusst bleiben, dass der Typhusbacillus zu den widerständigeren Bakterien gehört. Unter den für gewöhnlich in der Natur gegebenen Verhältnissen tritt Vermehrung der Keime im allgemeinen augenscheinlich nicht ein; wohl aber können sie die Fähigkeit der Vermehrung und Krankheitübertragung recht lange bewahren. Levy und Kayser (311) berichten über einen Fall aus der Praxis, wo typhöser Stuhl, nachdem er fünf Wintermonate lang undesinfiziert in einer zementierten Abortgrube gelegen hatte, zum Düngen des Gartens (Lehmboden) benutzt worden war. Obwohl er darauf noch weitere 15 Tage, während deren meist winterliche Temperaturen, zuweilen aber auch Regen geherrscht hatten, so ruhen blieb, gelang immer noch der Nachweis echter Typhuskeime. Sie deuten mit Recht auf die grosse Bedeutung dieses Nachweises hin; vielleicht sei das Aufflackern mancher lange erloschenen Epidemie auf diese Weise zu erklären. Gärtner (181) kam bei seinen Untersuchungen „Über das Ableben von Krankheitserregern in Mist und Kompost“ zu dem Schlusse, dass ein Überwintern pathogener Keime im Mist bei kühleren Temperaturen durchaus nicht selten sein dürfte; werden dagegen sehr hohe Temperaturen (60—70°) in den Dunghaufen erreicht, oder Bruttemperaturen, so ist auch ein rasches Absterben der Keime zu erwarten, im ersten Falle durch Hitze, im anderen Falle durch Erschöpfung der Nährstoffe und die reichlich ausgeschiedenen eigenen Stoffwechselprodukte. Tritt die letztere Möglichkeit ein, so scheint es nur zu leicht, als seien die pathogenen Keime von den saprophytischen überwuchert worden. Martin (340) prüfte die Haltbarkeit von Typhuskulturen in unsterilisierten und ausgeglühten Erdproben; in ersteren waren sie noch nach 50 Tagen, in letzteren gar nach 456 Tagen noch lebensfähig. Robertson (430) will unsere Keime aus der Erde eines Feldes noch 3—4½ Monate nach dessen Infektion isoliert haben, in einem anderen Versuch selbst noch 11 Monate nachher. Rullmann (442) dagegen fand, dass in unsterilisierten Erdproben (mit Zusätzen von Blut, Harn oder Gemüsedekokt) meist alle Typhusbazillen nach einem Monat abge-

storben waren, während auch er sie in sterilisierten Bodenproben schon recht bald in allen Teilen verbreitet und bis zu 9 und 16 Monaten lebensfähig sah. E. Pfuhl (386) impfte Gartenerde, die aus Sand, verrottetem Laub und Kuhdünger bestand mit Typhuskeimen. Obwohl die Probe vor Austrocknen geschützt, in guter Beleuchtung und bei Temperaturen zwischen $1,5^{\circ}$ und 21° stand, gelang die Züchtung der eingepflichten Keime dicht unter der Oberfläche noch 3 Monate später. Günstige positive Erfolge erzielte auch Clauditz (101), wenn er die Typhusbazillen allmählich an das Zusammenleben mit den Erdsaprophyten gewöhnte.

Von grosser Wichtigkeit für das Verhalten der Typhusbazillen in Boden und Staub ist neben dem Feuchtigkeitsgehalt die Belichtung und, wie schon bemerkt, die Temperatur. Typhuskulturen werden nach dem Befunde von Sedgwick und Winslow (469, 470) durch Gefrieren nicht sterilisiert, sondern nur infolge Absterbens der minder widerständigen Individuen stark vermindert. Nach 14 tägigem Frost lebte noch etwa 1% der anfänglichen Aussaat, doch können diese letzten nach Brehme (62) bis zu 140 Tagen aushalten. Fortdauernder Frost zeigte sich ihm dabei etwas minder eingreifend als abwechselndes Gefrieren- und Auftauenlassen. Seine Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit den vorher angeführten. Dass Temperaturen von $+60^{\circ}$ C die Typhusbazillen in 10–15 Minuten abtöten, ist schon seit langem bekannt; ebenso die schädliche Einwirkung des Sonnenlichtes auf sie. Nach neueren Untersuchungen von Kirstein (265) sterben Typhusbazillen, welche, mit feinsten Tröpfchen verspritzt, dem diffusen Tageslicht und der freien Luft ausgesetzt wurden, innerhalb sehr kurzer Zeit, fast ausnahmslos schon innerhalb 24 Stunden ab. Die Untersuchungen Engels (146), Broschniowskys (69), de Gages (180) u. a. über die Resistenz der Typhusbazillen gegen verschiedene Desinfizientien, gegen Metalle, Holzarten, Anstriche, gegen physikalische Schädlichkeiten usw. seien nur kurz erwähnt; desgleichen Rosqvists (434) Studien über den Einfluss des Sauerstoffs auf die Widerständigkeit des Typhusbacillus gegen Erhitzung.

Von hervorragender Wichtigkeit ist die Resistenz der Typhusbazillen im Wasser, denn weitaus der grösste Teil aller Typhusepidemien, bei denen keine direkte Kontaktinfektion (vgl. oben) mitspielt, wird durch dies Genussmittel hervorgerufen. Schüder (460) zählt unter seinen 650 Fällen 462 für sie, d. i. $70,8\%$. Hierzu dürfen wohl noch einige mehr gerechnet werden, bei denen das Wasser eine Rolle spielte. Die letzten Jahre haben wieder eine ganze Reihe von Mitteilungen solcher Wasserinfektionen gebracht. Einige dieser Epidemien sind in dem reichen Material verarbeitet, das A. Gärtners (182) Ab-

handlung über „Die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus“ zugrunde liegt. Art und Form, unter denen das Wasser für den Menschen so gefährlich wird, wechseln in buntem Spiel; wir gewinnen aus seinen kritischen Darlegungen zugleich ein Bild über die mannigfachen Möglichkeiten, wie die verschiedenen Wasserversorgungsanlagen zu Verbreitern des Typhus werden können. Indem ich auf diese wertvollen Untersuchungen ausdrücklich verweise, kann ich mich auf Nachtragung der folgenden Epidemien beschränken. Die von Bloch (38, 39) beschriebene Beuthener Typhuseruption (Juni bis Oktober 1897) entstand offenbar als Folge einer Katastrophe in der speisenden Karsten-Zentrumgrube. Im September sollen vom Sanitätsamte des VI. Armeekorps mit Sicherheit Typhusbazillen im Wasser nachgewiesen sein. Es erkrankten nur Leute, die Wasser aus diesen Bezugquellen getrunken hatten, vorwiegend Schulkinder und Arbeiter, während die an den beiden anderen Rohrnetzen der Stadt angeschlossenen Häuser von der Krankheit im allgemeinen verschont blieben. Penkert (374) führt eine Typhuseruption in Altenburg (bei Naumburg) auf eine durch den Senkgrubenhalt zweier übergelegener Häuser verunreinigte Quelle zurück; Kaempfe (257) konnte für den Ausbruch der Seuche in Ostritz die das Dorf durchfliessende Radaune mit Sicherheit verantwortlich machen, Mewius (347) für die Dörfer Lenkau, Ruschowka, Januschkowitz das Wasser eines Baches mit Wahrscheinlichkeit. Ähnliches berichtet Picht (387). Ebenfalls zufällige Verunreinigungen der betreffenden Wasserversorgungsanlagen finden wir in den Fällen von Pottien (397), Pfeiffer (383), Euphrat (150), Hesse (209, 210), P. Fränkel (173), Lotz (323), Bachmann und Kattein (13) u. a. m. Die gehäuften Typhuserkrankungen in der Gelsenkirchener Gemeinde sind nach Lindemann (315) Folgen gelegentlichen Eindringens von infiziertem Ruhrwasser in die Schöpfbrunnen der Wasserleitung; Tenholt (504, 505) glaubte dieser Ansicht entgegenzutreten zu dürfen; wohl sehr mit Unrecht, wie die im September 1901 in Gelsenkirchen ausbrechende grosse Epidemie zu zeigen scheint. Diesmal gab die Verwaltung des Wasserwerkes selbst zu, dass bis zu Beginn der Seuche ungereinigtes Ruhrwasser gepumpt worden sei¹⁾. Unfiltriertes Dünawasser trägt nach v. Rieder (428) auch die Schuld an einer Epidemie in Riga. Die

1) Die Gerechtigkeit verlangt es, dass bei den sich eben abspielenden Gerichtsverhandlungen über diesen Fall zur Begründung der Schuldfrage auf keiner der in Frage gekommenen Anschauungen gefast werde, solange sie eben noch die Geltung von Theorien haben. Für die moderne hygienische Praxis aber bedeutet es ohne Zweifel einen bösen Schlag, dass von einer Stelle, zu der in diesen Tagen aller Ohren gerichtet sind, so eifrig eine Lehre als unerwiesen bezeichnet wird, an die wir heutigen Hygieniker glauben, und die wir als einen der segensreichsten Fortschritte in der Volkseuchen-Bekämpfung haben preisen lernen. (Anm. bei der Korrr.).

Infizierung des Flusswassers geschieht entweder durch direkte Einverleibung der Fäces (Schiffer, Kanalisation) oder durch Überschwemmungen und starke Regengüsse, die das platte Land auslaugen. Auf diese letztere Möglichkeit hat Lindemann (315) öfters für das Ruhrthal hingewiesen; es liegen genug Beispiele dafür in der Literatur vor.

In den eben genannten Epidemien, von der in Beuthen (1897) abgesehen, ist der Nachweis der Typhuserreger entweder nicht versucht oder nicht gelungen. Die Schwierigkeiten dieses Nachweises und die in neuerer Zeit für ihn empfohlenen Methoden werden weiter unten besprochen. Immerhin verfügen wir über eine Reihe von Fällen, wo die Isolierung von Typhusbazillen aus dem angeschuldigten Wasser einwandfrei gelungen ist. Kübler und Neufeld (290) ermittelten mit Anwendung der Elsnerschen Jodkali-Kartoffel-Gelatine aus dem Wasser eines Hofbrunnens, in dessen Nähe bis etwa vier Wochen vor der Probenahme Typhusstuhl ausgeschüttet war, echte Eberth'sche Bazillen, die durch alle Kulturmerkmale, die Agglutination und den Pfeiffer'schen Versuch als solche sichergestellt wurden. Die gleichen Proben bestand der von Fischer und Flatau (161) nach der Pariettischen Methode ebenfalls aus einem angeschuldigten Brunnen isolierte Mikroorganismus. Weitere sichere positive Funde gelangen Hankin (201) scheinbar aus Leitungswasser (from piped water supplies?!), Genersich (183) aus den Zisternen einer Wasserleitung zu Pecs drei Wochen nach der vermutlichen Infektion, Springfield, Gräve und Bruns (480) aus dem Schlamm eines Wasserleitungsbrunnens bei Haspe, Hanriot (208) aus dem Wasser der Vanne, Konradi (279) aus dem Brunnen einer ungarischen Fabrikanlage, Tavel (503) aus einem blinden Strang der Oltenener Wasserleitung, wohin die Bazillen etwa ein halbes Jahr vorher verschleppt sein sollten. Die jüngste zuverlässige Nachricht über Typhusbazillen im Leitungswasser und Flusswasser bringen v. Jacksch und Rau (240) hinsichtlich der Prager Wasserversorgung und des fließenden Moldauwassers. Die Isolierung gelang leicht unter Anwendung der Ficker-Hoffmann'schen Gelfeilmethode. Aus diesen Funden erhellt viel besser als aus allen Experimenten, dass sich Typhuskeime unter für sie günstigen Bedingungen auch im Wasser mehrere Monate lebendig, ortsfestgelegend und infektiösendig erhalten können. Nach Löffler's Angaben auf dem 10. internationalen Kongress für Hygiene) können die Typhusbazillen in sehr reinem Wasser bei niedriger Temperatur von 24—25 Stunden leben; in mit Kanalswasser verunreinigtem Wasser sie länger und vermehren sich sogar; in natürlichem Wasser können sie nach 14 Tagen verschwinden sein. Dass sie aber weite Strecken durchwandern können zeigen auch die Untersuchungen bei der letzten Wasserversorgung. Neben Berlin gilt n. a. auch Gärtners

(182). Busquet (76) und Bonhoff (50) weisen auf die Wichtigkeit der Untersuchung des Bodensatzes von Brunnen usw. hin, der häufiger noch ein positives Resultat ermögliche, da in ihm die Keime länger lebensfähig blieben.

Weiter kann infiziertes Wasser beim Gerätespülen, Baden usw. [Petruschky (381)] zur Ansteckungsquelle werden. Über Infektionen, hervorgerufen durch Wasser, das zur Verdünnung von Getränken oder durch Eis, das zu ihrer Kühlung verwandt worden war, liegen mehrere Mitteilungen vor. So sollen nach Hünermann (233) etwa 180 Typhuserkrankungen, die kurz nach der Rückkehr aus dem Manöverfelde (Eifel, 1901) bei verschiedenen Regimentern des VIII. Armee-korps auftraten, am besten aus dem Genuss von Limonade zu erklären sein. Zu ihrer Herstellung hatten die Händler nachgewiesenermaßen Wasser aus einem Brunnen gebraucht, dessen Benutzung wegen seiner schlechten Beschaffenheit streng untersagt worden war. Diese Erklärung hat viel Wahrscheinliches, wenn man bedenkt, dass die schlechten hygienischen Verhältnisse und die mangelhafte Erziehung des Volkes in der Eifel dem Typhus eine sonst in Deutschland kaum erreichte Verbreitung verschafft haben. Dorange (128) berichtet, dass bei einem Festmahl von Offizieren alle, die Eis zum Kühlen ihrer Getränke gebraucht hatten, an Typhus erkrankten. Über durch Rieselfeldabflüsse verursachten Typhus schreibt u. a. Aust (11).

Austern und andere Mollusken sollen verschiedentlich Typhuserkrankungen erregt haben. Solche Fälle führen an: Chatin (95), Ramaroni (404), Whittier (545) u. a. m. Der exakte Nachweis ist niemals gelungen; aber Husemann (237) betont die Möglichkeit der Bakterienübertragung, da zur Anlage der Austernparks vielfach Stellen gewählt werden, die durch Abwässer verunreinigt werden, und fordert als Schutz einwandfreie Bassins, in denen die Austern einige Zeit gleichsam in Quarantäne bleiben. Aus künstlich infizierten Tieren konnten Herdman und Boyce (207) Typhuskeime noch nach 12 Tagen, Horcicka (223) gar noch nach 20 Tagen gewinnen, obwohl sie in dem betreffenden Wasser schon nach 2 Tagen nicht mehr nachweisbar waren. Bordoni, Uffreduzzi und Zernoni (54) behaupten, dass Typhuskeime sich mehr als 2 Wochen im Meerwasser lebend erhalten.

Nach Versuchen von Bodin (46) sterben in Apfelwein (etwa durch Verdünnen mit infiziertem Wasser eingebrachte) Typhusbazillen in 2—18 Stunden ab, wenn sein Säuregehalt (wie die Regel) über 2 : 1000 liegt. Lentz (306) sah die Typhusbazillen in reinem Braunbier nach 2 Stunden, in verdünntem nach spätestens 48 Stunden verschwunden.

Curschmann (116), Ebstein (136), Schlegtendal (452) weisen auf die Gefahr hin, die Früchte, Gemüse, Blumen und andere Erzeugnisse des Landes bringen können, wenn sie mit infiziertem Wasser gedüngt, abgewaschen oder besprengt wurden. Diese Gefahr ist namentlich dann vorhanden, wenn die Zufuhr von weither über verkehrreiche Flüsse, Kanäle und Fleethe sich vollzieht. Über eine ausgedehnte Typhusepidemie unter dem Militär Saarbrückens berichten die Veröffentlichungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt (529). Hier wurde eine Infektion durch Kartoffelsalat für wahrscheinlich gehalten; Typhuskeime wurden in ihm nicht nachgewiesen; auch über die Art, wie sie in den Salat hätten kommen können, wurde nichts Sicheres ermittelt. Diese Epidemie gab wohl E. Pfuhl (385) die Veranlassung zu seiner Feststellung, dass Typhusbazillen auf gekochten Kartoffeln auch bei Anwesenheit von *Bacterium coli* und anderen Bakterien der Gartenerde gedeihen können. Da nach Wurtz und Bourges (562), sowie Clauditz (101) pathogene Keime, die auf oder unter Ackererde gebracht waren, an den Teilen aufstehender Pflanzen nachweisbar waren, so muss der Genuss ungekochter Gemüse (grüne Salate) und gewisser Früchte (Erdbeeren) unter Umständen sehr bedenklich erscheinen. Eine Stütze für diese Ansicht bietet auch die weitere Erfahrung Clauditz (101), dass trotz gründlichstem Abspülen Radieschenknöllchen, die in künstlich infizierter Erde gewachsen waren, von den anhaftenden Typhusbazillen nicht völlig zu befreien waren. Beruhigend aber ist, dass die Bakterien nicht in das Innere von Pflanzen zu dringen vermochten, auch dann nicht, wenn die Wurzel verletzt wurde.

Viel mehr als alle diese Nahrungsmittel ist ein anderes, die Milch, für die Verbreitung des Typhus von Bedeutung. Schüder (460) berechnet für sie aus seinen Fällen 17 %. Davon ist gewiss ein Teil ebensogut dem Wasser zuzuschreiben; denn wie die Verhältnisse auf dem Lande einmal liegen, ist es nur zu leicht möglich, dass ein Brunnen, dessen Wasser bis dahin vielleicht stets ohne Nachteil zum Spülen der Milchkannen benutzt worden ist, einmal infiziert und so auf dem Wege durch die Milch zum Erreger einer Typhusepidemie wird. Rapmund (407) berichtet über einen solchen Fall für Minden. Einen weiteren, dessen Ausgangspunkt die Dobrilugker Molkerei bildete, teilt Behla (23) mit. Lam (299) meldet den Nachweis echter Typhusbazillen (Pfeifferscher Versuch fehlt, die übrigen Angaben befriedigen) in der Magermilch eines Händlers, in dessen Familie Typhus war. Hinsichtlich der weiteren umfangreichen Kasuistik sei verwiesen auf die Abhandlungen von Schlegtendal (451), Behla (23), Ricken (426). Bei Behla finden wir auch eine eingehende Würdigung der übrigen Möglichkeiten von Typhusübertragung durch Milch. Es sind, worauf Schlegtendal (451)

zuerst hinwies, gerade die Sammelmolkereien, welche für die Volksgesundheit eine grosse Gefahr darstellen, so sehr wir sie sonst vom hygienischen Standpunkt aus begrüßen müssen. Schon eine einzige Kanne infizierter Milch kann dadurch, dass sich ihr Inhalt mit der Gesamtmilch vermischt, die Krankheit über eine ganze Stadt oder auch, je nach der Art des Betriebes, über die gesamten Gehöfte, die sich zur Rücknahme der Magermilch verpflichtet haben, verbreiten. Auf welche Weise die Infektion stattgefunden hat, ob durch Spülen oder Verdünnen mit infiziertem Wasser, ob durch Hantieren mit unsauberen, infizierten Händen oder wie sonst, ist gleichgültig. Die Folge ist stets die gleiche, für Kleinbetriebe und Verkaufsstellen natürlich von entsprechend kleinerem Umfange. Behla (23) fordert daher die obligatorische Erhitzung (Pasteurisierung) der Vollmilch, sowie Sterilisierung der Kannen innen und aussen in der Molkerei. Saubere hygienische Verhältnisse im Betrieb und im Hause der kleinen Produzenten, der Händler und der Konsumenten werden wohl leider noch lange fromme Wünsche bleiben; immerhin ist auch hier durch Beaufsichtigung und Belehrung mit der Zeit Gutes zu erhoffen.

Hand in Hand mit der zunehmenden Kenntnis von der Gefährlichkeit der Milch für die Typhusverbreitung gingen experimentelle Untersuchungen über Wachstum und Haltbarkeit der Typhuskeime in diesem wichtigen Nahrungsmittel. Dass die Bazillen in sterilisierter (abgekochter) Milch einen vorzüglichen Nährboden finden, wird allgemein bestätigt. Über das Verhalten der Keime in roher Milch gehen die Ansichten auseinander. Der massgebende Faktor scheint der Säuregehalt zu sein, der sich in sterilisierter Milch natürlich nicht mehr ändert, in roher aber je nach Entwicklung der übrigen Milchbakterien schwankt. So fand Bassenge (18), dass die Typhuskeime sicher absterben, wenn die Säurebildung in roher Milch, Molken, Buttermilch und Butter über 0,3—0,4 ging und über 24 Stunden einwirkte. Schon E. Fränkel und Kister (171) hatten für Buttermilch darauf hingewiesen, dass es der durch die übrigen Milchbakterien veranlasste Säuregehalt sei, der ein längeres oder kürzeres Dasein der Typhusbazillen bedinge. Dementsprechend verschwanden diese bei Bruttemperatur schneller daraus, als bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank. Leider aber waren sie bei Aufbewahrung der Milch im Eisschrank selbst noch nach 48 Stunden nachzuweisen, eine Feststellung, die von grösstem Wert ist, da die Milch durchschnittlich vor Ablauf dieser Zeit zum Verbrauch kommt. In vielen Molkereien wird heute schon die Milch einer Pasteurisation unterworfen. Nach genaueren Untersuchungen Weigmanns (537) genügen die heute gebräuchlichen Pasteure vollständig zur Abtötung der vegetativen Keime in der Zeit

des Durchflusses der Milch, die sich auf $\frac{1}{2}$ —5 Minuten beläuft bei etwa 85° C. In Hesses (211) Versuchen waren bei einer 5—10 Minuten langen Einwirkung von 60° C fast alle Typhusbazillen tot, wenn sie innerhalb der Milch suspendiert waren. Waren sie indes in das beim Erhitzen sich bildende Häutchen übergegangen, so lebten sie noch nach einer Stunde. Bassenge (18) konnte schon nach 5 minutiger Erhitzung auf 60° keine lebenden Bazillen mehr nachweisen. Auch Hünemann (233) prüfte im Anschluss an seine Untersuchungen über die Elsenborner Epidemie die Frage der Widerständigkeit der Typhuskeime gegen hohe Temperaturen. Er kam zu dem Schluss, dass bei Wärmeeinwirkung von 69—87° erst nach 60 Sekunden die Abtötung sicher gelingt, noch nicht aber nach 15—40 Sekunden.

Dass im übrigen — was wichtig ist — durch die Pasteurisation keine wirtschaftlichen Nachteile zu erwachsen brauchen, legt Behla (23) eindringlich dar. Die Rahmausscheidung in der Zentrifuge ist bei höheren Temperaturen der Milch reichlicher als bei Körperwärme und die Verbutterung des erhitzten Rahmes geht nach Zusatz von Milchsäurebakterien-Reinkulturen glatt von statten. Auch die Käseerzeugung ist auf künstlichem Wege möglich, wenn auch etwas schwieriger. Somit kann auch die Gefahr beseitigt werden, die durch Butter und Käse droht. Die Bakterien gehen beim Zentrifugieren ja zahlreich in den Rahm über, wo sie nach Bassenge (18) bis zur Bildung der oben erwähnten Säuremenge lebend bleiben. Bolley und Field (48) fanden in wenig veränderten Milchprodukten Typhusbazillen noch nach vier Monaten. Bruck (71) suchte Infektionen von Butter in der Weise nachzuahmen, dass er die zum Buttern nötigen Gefässe vor dem Gebrauche mit infiziertem Wasser spülte. In allen Fällen gingen Typhuskeime in die Sahne bzw. in die Butter über.

Am Schlusse dieses Abschnittes über Infektion durch Nahrungsmittel sei noch ein Fall von Typhusbazillen beim Rinde erwähnt, den Levy und Jakobsthal (310) berichten. Sie isolierten aus dem Milzabszess einer Kuh Bakterien, die sie für echte Typhusbazillen ansprechen (Pfeiffersche Immunitätsreaktion fehlt). Ihrer Ansicht nach finden auf diese Weise die typhusartigen Erkrankungen nach Fleischgenuss eine befriedigende Erklärung. Stockes und Fulton (495) waren, weil sie bei Hühnern, Ratten, einem Schwein und einem Kalb, die mit grossen Mengen Typhuskulturen gefüttert waren, weder in den Fäces und im Urin noch bei der Obduktion Typhuskeime hatten nachweisen können, zu der Ansicht gelangt, unsere Haustiere spielten keine Rolle bei der Typhusübertragung. Neuerdings aber sah Wiener (552) Ratten zugrunde gehen, die Kadaver typhuskranker Ratten gefressen hatten, und Grünbaum (195) beschreibt typhusartige pathologisch-anatomische

Darmveränderungen (Schwellung und Vergrößerung der Peyerschen Haufen) bei Schimpansen, denen er 1 ccm Typhuskultur ins Futter gegeben hatte.

Methoden zur Auffindung der Typhusbazillen.

Im Wasser.

Wo es sich in praxi um die Auffindung von Typhuskeimen handelt, gilt es meist, sie aus der Gemeinschaft mit anderen Bakterien zu isolieren. Das lästigste unter diesen ist das *Bact. coli*. Beim Nachweis aus dem Wasser kommt aber noch hinzu, dass die Typhuserreger, wenn sie überhaupt in ihm vorhanden, sehr spärlich darin verteilt sind. Manche der neuen Isoliermethoden suchen die Schwierigkeit dadurch zu beseitigen, dass sie, entgegen dem früheren Brauch, kleine Proben zu verarbeiten, die Untersuchung grosser Wassermengen ermöglichen. Die Schwebestoffe derselben werden auf einen kleinen Raum zusammengeengt und so zu weiterer Behandlung nach Art anderer bakteriologischer Proben geeignet gemacht. Dabei ist das Prinzip, etwa vorhandene *Coli*- und Wasserbakterien durch Zusatz von Chemikalien zu den Nährböden in ihrer Entwicklung zu hemmen und so den Typhuskeimen eine relative Wachstumsförderung zu gewähren, durchweg mitverwertet worden.

Cambier (78, 79) verarbeitet das Filtrat mehrerer Hektoliter Wasser. Er sucht bei seinem Verfahren die aktive Beweglichkeit der Typhusbazillen zu verwerten. Gibt man eine Bouillonkultur derselben in das Innere eines Chamberlandfilters und stellt dies in eine Nährlösung, so kann man nach Stunden bis Tagen ein Durchgewandertsein von Typhuskeimen in die umgebende Flüssigkeit feststellen. Cambier selbst machte schon die Beobachtung, dass gewisse *Coli*arten schneller durchdrangen als Typhusbazillen. So suchte er ihre Beweglichkeit dadurch zu hemmen, dass er der 3%igen Peptonnährlösung auf 1 Liter 12 ccm einer 1%igen *Natr. causticum*-Lösung und 12 ccm einer gesättigten Kochsalzlösung zufügte. Auf diese Weise will er Typhuskeime aus Wasser und Stuhl isoliert haben. Nach Bienstocks (34) Mitteilung wird mit dieser Methode z. Z. die ganze Pariser Wasserzufuhr in den Quellgebieten und in der Stadt bakteriologisch überwacht. Schon mehrfach sei so die Feststellung echter Typhuskeime gelungen, was natürlich eine Ausschaltung der betreffenden Wasserzufuhr im Gefolge hat. Biffi (35), dem das Verfahren keine besonderen Dienste leistete, schlägt vor, die *Coli*arten durch ein polyvalentes Serum zu agglutinieren. In der Praxis hat das leider recht erhebliche Schwierigkeiten. Auch Kirsch (264) und Jacqué (239) hatten mit dem Cambierschen Verfahren nicht vollbefriedigende Resultate. Es ist ersterem zu umständ-

lich, zu langwierig und schliesse trotzdem die Colibazillen nicht mit Sicherheit aus.

Die anderen neueren Methoden der Wasseruntersuchung beruhen auf Ausfällung der Typhusbazillen. Bei der einen, der biologischen, geschieht dies durch ihre Agglutinierung auf Zusatz von Immunserum, die andere erreicht sie mechanisch durch Beifügung von Chemikalien. Beide Prinzipien sollen nach Angabe ihrer Autoren recht gute Erfolge haben. Den Grund der Serummethode legte Windelbandt (534). Ihr Gang ist kurz folgender: Bebrütung der mit dem betr. Wasser geimpften Bouillon, Agglutinierung etwa vorhandener Typhuskeime durch Zusatz von Immunserum, leichtes Zentrifugieren, Zerschlagen der Häufchen, Aussaat auf Gelatine (20%ige). Schepilewski (449) kürzte das Verfahren, das etwa 7 Tage beanspruchte, auf 2 Tage ab, vor allem durch Verwendung von Milchzuckerlackmoidagar an Stelle der Gelatine. Die gleichen Prinzipien liegen der kurz zuvor erschienenen Publikation von Chantemesse (94) zugrunde. Es ist wohl kein Zweifel, dass die spezifische Fällung wesentlich weniger eingreifend ist als eine chemische (vergl. unten). Sie hat aber den Nachteil, dass nur geringe Wassermengen zur Untersuchung kommen.

Praktische Erfahrungen über diese Methoden liegen noch nicht vor. Bei den Laboratorienversuchen aber, an denen sie ausgebildet wurden, zeigten sie sich so scharf, dass Schepilewski (449) die Typhusbazillen bei Einimpfung einer Öse (1 mm) Agarkultur in 100,000 Liter Leitungswasser noch nachweisen konnte. Doch sehen diese Forscher — wie gesagt — nur die Untersuchung ganz geringer Mengen Wasser (1—10 ccm) vor. Daher bedeutet eine Neuerung von Altschüler (3), der, unabhängig von Windelbandt und Schepilewski, auf das biologische Prinzip verfiel, einen entschiedenen Fortschritt. Er kann auch grössere Mengen Wasser zur Untersuchung heranziehen, indem er sie durch Zusatz von Pepton und Kochsalz zur Vorkultur benutzt. Von den oberflächlichen Randpartien werden dann nach 24stündiger Bebrütung 10 ccm entnommen und mit spezifischem Serum versetzt. Dies geschieht in einem besonders konstruierten Reagensröhrchen, das ein bequemes Ablassen des Präzipitates gestattet. Zur Identifizierung bedient er sich des noch zu beschreibenden v. Drigalskischen Milchzucker-Lackmus-Agars.

Die chemisch-mechanischen Methoden der Wasseruntersuchung fassen auf den Arbeiten von Vallet (522). Ihr Prinzip ist: durch Erzeugung unschädlicher Niederschläge aus einem grösseren Quantum Wasser die Bakterien zu Boden zu reissen, die Niederschläge darauf wieder aufzulösen und die ausgefallenen Keime auf Elektivnährböden zu säen. Vallet hatte sich am besten die Verbindung einer gesät-

tigten sterilen Lösung von Natriumhyposulfit und Bleinitrat bewährt. Er setzte zu 20 ccm Wasser nacheinander 4 Tropfen jedes dieser Reagentien, zentrifugierte darauf 4—6 Minuten, löste den Niederschlag durch tropfenweises Zusetzen der konzentrierten Natriumhyposulfitlösung auf und säte auf Elsnersche Gelatineplatten aus. Nach 3—4 Tagen stach er die verdächtigen Kolonien ab und identifizierte sie auf Wurtzschem Lackmuslaktoseagar. Schüder (462) fand aber bei seinen Nachprüfungen, dass Bleinitrat, namentlich bei längerem Einwirken, entgegen den Angaben Vallets, die Typhusbazillen doch schädige. Auch genügten viel geringere Mengen beider Reagentien (etwa $\frac{1}{4}$) zur Erreichung fast desselben Effektes, wodurch natürlich der minder reichliche Niederschlag bequemer, d. h. mit weniger Natriumhyposulfit wieder zu lösen war und der Nachweis der Bakterien so leichter gelang. Ferner schien ihm mit Rücksicht auf kleine Untersuchungsstätten wertvoll, die Zentrifuge zu ersetzen. Er empfiehlt statt ihrer: Zylinder von 1—2 Liter Fassungsvermögen, in denen sich der Niederschlag bequem in 24 Stunden absetzt. Der hierdurch entstehende Zeitverlust wird reichlich aufgewogen durch das beschleunigte Arbeiten, was durch Wahl des v. Drigalskischen Agars anstatt Elsnerscher Gelatine mit folgendem Wurtzschen Agar ermöglicht wird. Ficker (155) sah sich zur Wahl eines anderen Fällungsmittels, des Eisensulfats, veranlasst, weil er fand, dass bei der Schüderschen Modifikation die Zahl der ausgefällten Typhuskeime weit hinter der der Einsaat zurückblieb. Er hält auf alle Fälle schnelles Arbeiten für wünschenswert. 2 Liter des zu untersuchenden Wassers werden in hohem Zylinder mit 8 ccm 10%iger Sodalösung alkalisiert, danach mit 7 ccm 10%iger Eisensulfatlösung versetzt und gut umgerührt. Der Niederschlag setzt sich im Eisschrank schon in 2—3 Stunden hinreichend ab, er wird dann nach Entfernung des überstehenden Wassers durch eine 25%ige Lösung von neutralem weinsauren Kali gelöst, in 2 Teilen Bouillon verdünnt und hiervon Drigalski-Platten gestrichen. Bei Verwendung von Zentrifugen erreicht die Zahl der mit dieser Methode von Ficker wiedergewonnenen Typhuskeime nahezu die Höhe der Einsaat. Noch ein zweites Verfahren hat Ficker zusammen mit Hoffmann (156) kürzlich mitgeteilt. Es stellt ähnlich wie ein noch zu erwähnender Vorschlag von Hagemann (200) eigentlich die Vereinigung mehrerer Prinzipien dar. Hoffmann und Ficker (156) erstreben eine Art Anreicherung der Typhusbazillen im Sinne Roths (436, 437) [Verwendung von Koffein vergl. unten] mit nachträglicher Fällung derselben. Das zu untersuchende Wasser wird in eine gut durchgemischte 1%ige Nutrose-Nährlösung verwandelt und gleichzeitig durch entsprechenden Zusatz eine 0,5%ige Koffeinlösung aus ihr gemacht. Hierzu kommen weiter (auf 1 Liter) 10 ccm einer

0,1%igen Lösung von Kristallviolett Höchst. Nach 12—13 stündigem Bebrüten ist erfahrungsmässig das gewünschte Verhältnis der Typhusbazillen zu den anderen Wasserbakterien vorhanden. Nun sind drei Möglichkeiten der weiteren Bearbeitung vorgesehen, einmal direkter Ausstrich einiger Ösen der Wasser-Nährlösung auf Drigalski-Agar; weiter die biologische und die chemisch-mechanische Fällung (Methode von Ficker).

Der Vorschlag Hagemanns (200) bezweckt die Verbindung der chemischen mit der biologischen Fällung. Der chemische Niederschlag von 10 Litern verdächtigen Wassers wird im Reagensglas gelöst, mit spezifischem Serum versetzt und das so erhaltene Präzipitat auf Drigalski-Agar weiter verarbeitet.

Bis auf Hagemann, der nur theoretischen Erwägungen folgte, verfügen alle Autoren über eine grössere Reihe wohlgelungener Laboratorienversuche mit ihren Methoden. Die Hoffmann-Fickersche bewährte sich auch von v. Jacksch und Rau (240) bei ihren Untersuchungen des Prager Leitung- und Moldauwassers. Für die Praxis werden wir leider immer mit der Ungunst zu rechnen haben, dass bei der langen Inkubation der Typhusinfektion der Verdacht sehr spät auf ein bestimmtes Wasser hingelenkt wird.

In den Fäces usw.

Wir müssen unterscheiden zwischen Nährböden, welche die Isolierung der Typhusbazillen aus Bakteriengemischen erleichtern sollen, und solchen, die der Identifizierung von Reinkulturen dienen. Für beide Zwecke ist eine Idealmethode, welche die Unterscheidung der Typhusbazillen von allen anderen Bakterien auf den ersten Blick gestattet, trotz vielen Fleisses und Arbeitens noch nicht gefunden. Die letzten Jahre haben wieder eine ganze Reihe Nährböden zur Erleichterung der Isolierung gezeitigt; manche von ihnen sind heute schon fast vergessen. Sie vermochten kaum mehr zu leisten als unsere gewöhnlichen Gelatine- und Agarplatten, die den Vorzug bequemer Bereitung und steten Vorrätigseins haben und sich in vielen Fällen als durchaus hinreichend erwiesen haben. Auch Scholz und Krause (456), Burdach (73), Neufeld (362) sind dieser Ansicht; Verfasser hat mit ihnen manches positive Resultat gesehen in der Zeit vor Kenntnis des Drigalskischen Milchzuckerlackmusagars. Namentlich möchte er auch dem regeren Gebrauch des Platinpinsels das Wort reden, der bei richtigem Gebrauch stets isolierte Oberflächenkolonien mit typischem Wachstum ermöglicht und erheblich an Nährbodenmaterial zu sparen gestattet; recht im Gegensatz zu der von v. Drigalski und Conradi (130) empfohlenen Glasspatelmethode.

Zu den neueren Verfahren, die nicht voll hielten, was sie versprochen hatten, gehört zunächst die Piorkowskische Harngeatine. Piorkowski (389, 390, 391) empfahl, alkalisch gewordenen Harn vom spez. Gew. 1020 mit $\frac{1}{2}\%$ Pepton und $3\frac{1}{2}\%$ Geatine zu versetzen. In diesem Nährboden sollten die Typhusbazillen in zarten, hellen, oblongen Kolonien mit rankenförmigen Ausläufern wachsen, wohl unterscheidbar von den runden, kompakten, gelben und rankenlosen Kolonien des *Bact. coli*. Der Grund für dieses Wachstum wurde in der Alkalinität und Weichheit des Nährbodens, verbunden mit dem starken Bewegungsvermögen der Typhuskeime, gesehen, so von Herford (208) u. a. Es scheinen aber noch andere Gründe mitzuwirken. Schütze (467), Unger und Portner (516), Bischoff und Menzer (37), P. Krause (283), Peppler (375), Clemm (103), Barone (15), Ciaccio (98) und andere Autoren, die über diesen Nährboden grössere praktische Erfahrung haben, betonen alle, dass sein Wert nur ein relativer sei, da er einmal zu selten gleichmässig ausfalle, dann auch manche Coliarten wie Typhusbakterien wachsen könnten. Die weiteren Differenziermethoden seien daher doch unerlässlich.

Wittich (556), später Hayaschikawa (205) schlagen zur Erleichterung künstliche Alkalisierung frischen Harns mit Sodalösung vor; Mayer (337) zu demselben Zweck Beimpfung mit *Bact. proteus*, Krause (Scholz und Krause (456) mit *Microc. ureae*. Stoddart (496), Hiss (218), Park (373) fanden fadenförmige Ausläufer der Typhuskolonien auch bei einem halbflüssigen Agargelatinegemisch; letztere freilich auch beim *Bact. coli*. Weil (539) gibt einen Kartoffelsaftagar an, der alle gepriesenen Vorzüge der Piorkowskischen Harngeatine ohne ihre Nachteile besässe, da er bequem zu bereiten und dazu bei 37° zu verwenden sei. Jochmann (247) wie Wendt (542) fanden indes, dass auch dies Substrat manche Coli- und Paratyphusbazillen typhusähnlich wachsen lasse. Krause (282) empfiehlt ein Agargelatinegemisch mit Zusatz von Harnstoff und Milchsäure, das ebenfalls charakteristische Ausläufer bei Typhuskolonien bedinge.

Von Interesse, obwohl ohne praktische Bedeutung, ist sodann Gabrielschewskis (179) Rennplattenverfahren, das mit Überlegung auf die schnellere Beweglichkeit der Typhuskeime gegenüber dem *Bact. coli commune* gegründet ist. Gewisse Coliarten, die den Typhusbazillus an Geschwindigkeit übertreffen, sollen durch Zusatz spezifischen Serums agglutiniert und so zurückgehalten werden. Leider würde nur ein polyvalentes Serum einige Aussicht auf Erfolg versprechen. Beljaeff (24) empfiehlt die Methode zur Isolierung der Paratyphusbazillen, da diese schneller als Typhus und *Bact. coli com.* wanderten.

Auf einem anderen Prinzip, dem der Wachstumshemmung stören-

der Bakterien, beruhen die folgenden neueren Methoden: Mankowskys (335), Pilzagar und Remys (417), sehr kompliziert aus Asparagin, Oxalsäure, Zitronensäure, Mg. Sulfat, K. Sulfat, Pepton, Kochsalz, Phosphor bisodique zusammengesetzter Nährboden. Mac Conkey ferner (326) schlägt den Zusatz von gallensauren Salzen vor, was Grünbaum und Hume (196) empfehlen konnten. Braun (61) setzte 5% Galle zum Nährboden, als Hemmungsmittel für Typhusbazillen. Demgegenüber sei nochmals auf v. Drigalskis (129) Beobachtung verwiesen, dass gerade Typhusbazillen besser in flüssiger Galle sich halten als *Bacterium coli commune*. Alle diese Nährböden sind praktisch bedeutungslos geblieben; übrigens wird durchweg der Typhuskeim stärker beeinträchtigt als der *Colibacillus*. Auch Elsners Kartoffel-Jodkaliumgelatine und Pariettis (besonders für Wasseruntersuchung) Salzsäure-Karbolnährböden, beide von Dunbar¹⁾ vgl. u. früher schon besprochen, bezweckten eine Wachstumshemmung. Sie sind heute als wenig zwecklich fast aufgegeben, obwohl auch in neuerer Zeit einige günstige Resultate mit ihnen erzielt wurden, so von Kübler und Neufeld (290), von Hankin (201), Fischer und Flatau (161) u. a. m.

Wieder ein anderer Grundsatz, der der Farbenveränderung des Nährbodens durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien liegt den nächsten Elektivnährböden zugrunde. Meine Aufgabe beschränkt sich auf die Mitteilung dessen, was die letzten Jahre auf diesem Gebiete Neues gebracht haben. Ich beginne mit dem Lackmuszuckeragar, wie er von v. Drigalski und Conradi (130) angegeben ist. Das ihm zugrunde gelegte Prinzip ist alt. Schon Wurtz²⁾, Kashida (261), Mathews³⁾, Chantemesse (92) suchten auf diesem Wege eine Lösung der Frage. Aber erst v. Drigalski und Conradi (130) haben es verstanden, die obwaltenden Schwierigkeiten wenigstens soweit zu besiegen, dass ein praktisch mit Erfolg verwertbarer Nährboden geschaffen wurde. Der in Frage stehende Farbenunterschied wird dadurch bedingt, dass der Typhusbacillus bei gleichzeitiger Anwesenheit von Eiweissstoffen und Zuckerarten zunächst die Eiweissstoffe angreift und alkalisch reagierende Körper erzeugt, das *Bacterium coli* aber zuerst die Kohlehydrate unter Säurebildung abbaut. Es steht zwar heute fest, dass das Wachstum des Typhusbacillus auf diesen Nährböden nicht in dem Masse charakteristisch ist, dass die Diagnose auf den blossen Augenschein hin gestellt werden könnte. Aber es ist schon ein gewaltiger Vorteil, von vornherein alle echten Colikolonien durch ihre rote Farbe mit Sicherheit ausschalten zu können. Zu den blauen Kolonien aber, die am

¹⁾ In Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse d. allg. Pathologie und pathol. Anatomie, Jahrgang 1896, Bd. I. S. 205.

²⁾ Wurtz, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1892. Bd. 4. S. 85, 383.

³⁾ Mathews, zitiert nach Kashida, Zentralbl. f. Bakt. 1897. Bd. 21. S. 802.

meisten typhusähnlich sind, gehören, wie neben anderen Kayser (262) und Trautmann (511) feststellten, ganz besonders die Bakterien der grossen Paratyphusgruppe. Und diese haben für den Kliniker wie Bakteriologen doch auch ein volles Interesse. Übrigens wissen wir von Jürgens (255) und Conradi (110), dass sich diese Kolonien nach mehreren Tagen von denen der echten Typhusbazillen sehr deutlich unterscheiden. Typhuskolonien sind hell, glasig, Paratyphuskolonien rings von einem dicken undurchsichtigen Schleimwall umgeben.

Zwei Faktoren sind es namentlich, die dem Drigalskischen Verfahren seinen mehr als gewöhnlichen Erfolg gebracht haben, einmal die deutliche Farbenreaktion und zum andern die recht merkliche Wachstumbremmung für viele andere Bakterien, besonders für säurebildende Darmkokken. Weiterhin legen die Urheber ein gewisses Gewicht auf die höhere Konzentration des Agars (3%) und des Milchezuckers (2%), sowie auf die Wahl des Oberflächenausstriches. Bei den oberflächlichen Kolonien verläuft die Fermentation unter dem freien Sauerstoffzutritt regelmässiger als in der Tiefe. Infolge des reichlichen Zuckervorrats greift ferner das *Bacterium coli* die Eiweisskörper des Nährbodens über Tage hinaus nicht an und behält so seine markanten roten Kolonien. Die grössere Festigkeit des Substrats aber vermindert die Diffusion der durch die Milchezuckergärung sich bildenden Säure bzw. roten Färbung in die Umgebung der Kolonien. Die umfangreiche Anwendung und Nachprüfung, die der neue Nährboden erfahren hat — er fehlt ja heute in keinem bakteriologischen Laboratorium mehr — lehrte leider, dass auch er die üblichen Differenziermethoden nicht überflüssig machen konnte.

Das gleiche gilt für die Koffein- und die Malachitgrünmethode. Immerhin scheinen diese den nicht zu unterschätzenden Fortschritt eines nahezu gänzlichen Ausschlusses des *Bacterium coli* zu bringen. Roth (436, 437) fand nämlich, dass Koffeinzusatz in gewissen Verhältnissen zum Nährboden die Entwicklung dieser gewöhnlichen Darmbewohner auszuschliessen vermag. Hoffmann und Ficker (221) arbeiteten nun seinen Gedanken, dass hierdurch eine Art Anreicherung möglich würde, unter gleichzeitiger Verwendung von Kristallviolett zu einer Methode aus, die sie zur Untersuchung von Stuhl- und Wasserproben empfehlen zu dürfen glauben. Praktische Erfolge mit ihr hatten bereits v. Jachs und Rau (240). Kloumanns (270) Nachprüfungen ergaben eine relative Zunahme der Typhusbakterien, indem *Bact. coli* schon bei der halben Konzentration des Koffeins gegenüber *Bact. typhi* zu verkümmern beginnt. Löffler (320) und seine Schüler Deichsel und Migairi griffen auf die von v. Drigalski und Conradi (130) mit gutem Erfolg verwandten bakteriziden Anilinfarbstoffe zurück. Durch Dextrin abge-

schwächtes Malachitgrün, in einem Verhältnis von 1:1000—4000 gewöhnlichem Agar zugesetzt, hinderte den gemeinen Colibacillus und viele Wasserbazillen an der Auskeimung. Die Typhusbazillen gediehen in eigenartig krustigen Kolonien, das grüne Substrat in ihrer Umgebung gelblich verfärbend. Von den Kolonien der ebenfalls gedeihenden Alkalibildner waren sie nach Löfflers (320) Mitteilung durch charakteristische Furchung leicht zu unterscheiden. Je näher die Menge des Grünzusatzes der für Typhusbazillen noch erlaubten Höhe kam, um so gründlicher war die Ausschaltung der anderen Bakterien. Jorns (253), der im übrigen Malachitzusatz empfiehlt, weil es die Säurebildner zuverlässiger ausschalte als Kristallviolett es tue, erkennt darum doch nicht, dass auch die Typhuskolonien einer gewissen Wachstumshemmung dabei unterliegen. Zeichen dafür seien die eigentümliche Krustenbildung, die geringe Ernte im Verhältnis zur Aussaat, und die für Agglutinationprüfungen sehr lästige Fadenbildung. Über Schädigung der Agglutinabilität der Typhusbakterien klagen auch andere Forscher. Lentz und Tietz (307) leistete der grüne Nährboden für die Stuhluntersuchung indes keine besseren Dienste als Drigalski-Agar wegen des gleichzeitigen üppigen Wachstums von Alkalibildnern, die in Typhusstühlen sich finden. Wohl aber scheint er ihnen eine Art Elektivnährboden für die gut auf ihm gedeihenden Paratyphusbazillen darzustellen, da die übrigen Darmbakterien fast ganz zurückgedrängt werden. In Verbindung mit Drigalski-Agar sei das Malachitgrünverfahren indess recht vorteilhaft für die Untersuchung von Stuhl und Harn Typhuskranker. Schwemmt man nämlich den Belag der Original-Malachitgrünplatte, die ja die meisten normalen Darmbakterien unterdrücke, ab, — nach Jorns (253) besser nicht mit dem Glasspatel, sondern durch leichtes Abschwenken mit Bouillon — und verteilt ihn auf Lackmusagar, so sei hier eine Erkennung von Typhuskolonien leicht möglich.

Schliesslich ist noch der Endosche (143) Fuchsinmilchzuckeragar anzuführen. Der saure Farbstoff wird vor Gebrauch durch Natriumsulfit in ein Leukoprodukt übergeführt. *Bacterium coli* nun erzeugt auf ihm, weil es aus dem Milchzucker lebhaft Säure entwickeln kann, rote Kolonien, *Bacterium typhi*, dem diese Fähigkeit ja fehlt, fast farblose. Nachprüfungen von Petkowitsch (377) fanden ihn recht brauchbar, da nur wenige Arten von Fäcesbakterien farblos auf ihm wachsen. Die Stämme der Paratyphusgruppe wuchsen leicht rosa. Auch Clauditz (100) empfiehlt ihn als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Wenn auch die Darmsaprophyten nicht in der Entwicklung gehemmt würden, so träten die farblosen Typhuskolonien doch hinreichend deutlich hervor. Ruata (441) ist bis jetzt wohl der einzige der ungünstig über den Fuchsinboden berichtet.

Methoden zur Identifizierung von Reinkulturen.

Bei den Methoden zur Identifizierung von Reinkulturen handelt es sich vielfach darum, das Unvermögen einer typhusverdächtigen Kultur zu gewissen chemischen Leistungen festzustellen, im Gegensatz zu dem positiven Ausfall bei typhusähnlichen Bazillen und *Bacterium coli comm.* Die alten Prüfungen in Milch, Trauben- und Milchzucker, Peptonlösung, in Lackmusmolken, Maassenscher Normallösung usw. sind recht zuverlässig und unentbehrlich geblieben, neue daher nicht mehr von so weitgehender Wichtigkeit. Gleichwohl hat neuerdings Altschüler (4) den Wert des Lackmusmolkens für die Typhusdiagnose etwas erschüttert, da bei ihm von 30 Typhusstämmen 5 schon vom dritten Tage an Alkali bildeten.

Zur Identifizierung einer Reinkultur kommen natürlich auch alle die Medien zur Verwendung, die wir eben unter den Isoliermethoden besprochen haben.

Weiter empfehlen Erdmann und Winternitz (147) eine „Proteinochromreaktion“ genannte Farbenreaktion. Proteinochrom ist ein Eiweisszerfallprodukt, das manche Bakterien, im Gegensatz zu *Bacterium coli*, in eiweisshaltigen Flüssigkeiten (Peptonbouillon) bilden; es gibt mit Chlor oder Brom (Zusatz von Chlorwasser nach vorheriger Ansäuerung der Bouillon) einen rotvioletten Farbstoff. Da die Typhus- wie Paratyphuserreger Proteinochrom erzeugen im Gegensatz zu *Bacterium coli*, so sei die Reaktion zur Differentialdiagnose verwertbar.

Dann ist eine Reihe neuer, bloss der Identifizierung von Reinkulturen dienender Nährböden zu besprechen. Ein Gesichtspunkt, der ihrer Zusammenstellung häufig zugrunde gelegen hat, ist das Angriffvermögen des Typhusbacillus gegenüber den verschiedenen Zuckerarten. Bei Anfertigung dieser Medien ist grosse Sorgfalt geboten. Neufeld (362) und andere Autoren weisen eindringlich auf die Möglichkeit von Versuchsfehlern hin, welche die leichte Zersetzbarkeit der Zuckerarten bei zu langer und hoher Erhitzung und Einwirkung verdünnter Mineralsäuren bedingen kann. So wird wohlerhaltener Milchzucker von Typhusbazillen nicht angegriffen. Bei langem Kochen können sich indes aus ihm Traubenzucker und Galaktose abspalten, die von Typhusbazillen unter Säurebildung zerlegt werden.

Das Verhalten der Typhuskeime zu Zucker verwerthen z. B. die Barsiekowschen (16) Nährböden. Sie sind Lösungen von 1% Nutrose und 1/2% Kochsalz in Wasser; einmal wird ihnen 1% Traubenzucker, das andere Mal 1% Milchzucker und Lackmuslösung zugesetzt. Während die Traubenzuckerlösung von Typhuskulturen angesäuert und daher das Eiweiss ausgefällt wird, bleibt die Milchzuckerlösung durch sie un-

verändert. Klopstock (269) und Neufeld (362) sprechen sich anerkennend aus, nach Verfassers Prüfung (511) zeigen aber auch die Paratyphusbazillen die gleiche Reaktion wie Typhus, so dass mit dem Nährboden im Gegensatz zur Lackmusmolke für die Differentialdiagnose gegen diese wenig gewonnen scheint. Segin (472) fand, dass Typhus, aber auch Paratyphusbazillen in Traubenzucker-, Mannit-, Galaktose- und Fruktosemedien Säure zu bilden vermochten; in Maltose manche Paratyphusstämmen nicht, wohl aber die Typhusbazillen. In Milchezucker-, Dulzit- und Raffinoseböden erzeugten weder Typhus- noch Paratyphusbazillen ausgesprochene Eiweisskoagulation, obwohl bei manchen reichlich Säure gebildet war. Es scheint daher nicht nur auf die Menge, sondern auch auf die Art der gebildeten Säuren anzukommen. In ähnlichem Sinne haben sich auch Blachstein und Péré¹⁾ geäußert. Über den Wert der von Cesaris Demel (89) angegebenen Leberbouillon, der Gorbunow (190) Lackmustinktur zusetzte, habe ich ausser den Ergebnissen ihrer Urheber keine Urteile in der Literatur gefunden.

Auch die Farbenreaktion hat man wieder für die Differentialdiagnose dienstbar gemacht. Doch scheinen von den mannigfachen Empfehlungen nur zwei einen wirklichen Nutzen zu haben. Das ist einmal der bei den Isoliermethoden schon erwähnte Endosche Fuchsinmilchzuckernährboden (143) und vor allem der Rothbergersche Neutralrotagar. Rothberger (438) studierte eingehend die Farbenänderung zahlreicher Anilin- und anderer Farbstoffe unter dem Wachstum von Typhus- und Colibakterien und empfiehlt den Zusatz von Neutralrot oder auch Safranin. In der Tat hat, zumal mit dem von Scheffler (448) angegebenen Traubenzuckerzusatz als Stichkulturboden benutzt, selten ein Elektivnährboden so sehr den gehegten Erwartungen entsprochen, wie der Neutralrotagar. Gleichwohl wachsen auch in ihm nach Klinger (268), Neufeld (362) u. a. gewisse Bakterien [*Bac. dysent.*, *faecalis alcalig.* und manche Coliarten] wie Typhus. Kayser (262) wies wohl als erster darauf hin, dass die Stämme der grossen Paratyphusgruppe sich gerade durch den Neutralrotagar gut gegen den Typhusbacillus abgrenzen lassen. Wolff (560) empfiehlt diesen Nährboden dringend dem Kliniker wegen seiner grossen Annehmlichkeit und weitgehenden Sicherheit. Gleichzeitig rät er von dem von Zielleczky (564) angegebenen alkalischen roten Phenolphthaleinagar ab wegen seiner ungenauen, schwer kontrollierbaren Ergebnisse. Omeliansky (369) setzte lackmusneutralem Bouillonagar ameisensaures Natron und Phenolphthalein zu und erzeugte so umgekehrt rot werdende Kolonien auf dem farblosen Nährboden.

¹⁾ Zitiert nach Segin, Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 34. S. 202.

Die Differentialdiagnose.

Die Typhusähnlichen.

Aus gelegentlichen Bemerkungen im Vorhergehenden war schon zu entnehmen, dass die Differentialdiagnose unter Umständen recht schwierig werden kann. In der Tat ist sie es heute fast noch mehr, als vor einigen Jahren. Zunächst ist die Bedeutung der Agglutination, die man früher als in weit höherem Grade spezifisch ansah, nicht unwesentlich verringert; auf der anderen Seite sind wir mit immer weiteren typhusähnlichen Bakterien bekannt geworden. So drängt sich immer wieder die Ansicht durch, z. B. bei Vaillard (520), Rodet (431), Martoglio (342), Valenti (521), Berends (26), der Typhusbacillus sei überhaupt nur eine Modifikation des *Bacterium coli comm.* Casagrandi (82) hält auf Grund seiner morphologischen und serodiagnostischen Studien die Typhusähnlichen für Typhusbazillen mit saprophytischer Lebensweise. Ja ganz neuerdings berichtet Altschüler über Forschungsergebnisse, welche die Erinnerung an Buchners Behauptung von einer Umwandlung des Heubacillus in einen Milzbrandbacillus wieder wachrufen. Altschüler (4) behauptet, einen Typhusbazillens Stamm derart umgewandelt zu haben, dass er dem als *Bacillus faecalis alcaligenes* beschriebenen Bacillus in seinen Eigenschaften (selbst in Agglutination und in Pfeifferscher Reaktion) völlig gleichkam; und umgekehrt will er aus einem *Bacillus faecalis alcaligenes* einen in nichts von Typhus abweichenden Stamm gemacht haben. Ich bin zwar von einer gewissen Wandelbarkeit biologischer Eigenschaften seit meinen Studien über die Glieder der Paratyphusgruppe überzeugt, muss aber die Ansicht Altschülers vorläufig hier auch ohne experimentelle Prüfung zurückweisen; um so mehr als der sog. umgezüchtete Typhusstamm drei Wochen später wieder umschlug, der umgezüchtete *Alcaligenes*stamm zwar im Besitze seiner neuen Eigenschaften blieb, aber trotz eifriger Bemühung Altschülers kein Gegenstück gefunden hat.

Welcher Art und wie weitgehend die Typhusähnlichkeit aber immerhin doch sein kann, mag man aus folgendem ermessen. Kister (267) isolierte aus typhusverdächtigem Wasser ein Bakterium, das sich wesentlich nur durch die mangelnde Serumreaktion vom Typhusbacillus unterschied. Ähnliches teilt Houston (229) mit. Sternberg (493) fand im Wasser mehrere Stämme, die namentlich durch ihr Verhalten gegen Zucker von echten Typhusbazillen abwichen, aber ebenso hoch wie diese von einem Typhusimmunserum agglutiniert wurden. Immunsera aber, welche er mit diesen drei Stämmen bei Kaninchen herstellte, agglutinierten echten Typhus ziemlich stark, die drei fraglichen Stämme dagegen, namentlich auch ihren Originalstamm nur schwach. Nach

Klingers (268) Erfahrungen genügt zur sicheren Diagnose nicht einmal typhusartiges Verhalten bei folgenden wichtigen Proben zusammengekommen: Lackmusmolken, Neutralrotagar, Drigalskiagar und Agglutination. Denn er besass aus Stuhl und Harn isolierte Kulturen, die alle diese Proben bestanden und doch Milch nach ein paar Wochen gerinnen liessen.

Diese kurzen Hinweise mögen genügen zur Skizzierung der Schwierigkeiten, in die man in praxi kommen kann. Soweit die Agglutination betroffen wird, muss an der betreffenden Stelle noch einmal auf diese Verhältnisse zurückgegriffen werden. Sonst aber gehe ich auf die typhusähnlichen nur in Kürze soweit ein, als ihnen ein klinisches Interesse zukommt. Appel (6) behandelte einen Kranken, der während sechs Monaten ohne Beeinträchtigung seines Allgemeinbefindens einen zwischen Typhus- und Colibakterium (kein Paratyphusbacillus) stehenden Bacillus in reichlichen Mengen mit dem Harn ausschied. De Haan und Kiewit de Jonge (199) beobachteten eine stark typhusähnliche Epidemie, als deren angeblichen Erreger sie ein typisches *Bacterium coli* hinstellen.

Wesentlich klarer sehen wir bei den Erkrankungen, die hervorgerufen werden von den Gliedern der sogenannten

Paratyphusgruppe.

Zum erstenmal wurde 1896 bei zwei typhusartigen Erkrankungen, das eine Mal aus dem Harn, das andere Mal aus einem Eiterherd ein Bacillus isoliert, der in gewissen wesentlichen Punkten vom Eberth'schen Typhusbacillus abwich. Achard und Bensaude¹⁾ bezeichneten ihre Fälle damals schon als „Infections paratyphoidiques“. Indes sprach Widal damals wie später, wo er und Nobécourt (548) einen identischen Stamm aus einem Halsabszess isoliert hatten, nur von sekundärer Paracoliinfektion. Aus dem folgenden Jahre liegt sodann eine Mitteilung von Gwyn (197) über einen Parakolonbacillus bei typhusartiger Erkrankung vor. Er wurde aus dem Blute gewonnen. Das Serum des Patienten agglutinierte ihn bei 1:200, den Typhusbacillus gar nicht. Weitere einschlägige Beiträge bringen in der amerikanisch-englischen Literatur: Brill (65), Cushing (120), Coleman und Buxton (107), Longcope (322), Hewlett (214), Johnston (250), Hume (232), Libmann (314), Meltzer (344).

In Deutschland brachten die wichtigen Arbeiten Schottmüllers (457, 458) und Kurths (297) die Frage in Fluss. Schottmüller hatte aus den Blutkulturen von 119 Kranken, die klinisch als typhus-

¹⁾ Bull. et Mém. de Soc. méd. des hôpit. 1896. S. 820. Zitiert nach Brion, Deutsche Klinik 1903. Bd. 2.

krank erklärt werden mussten, in sieben Fällen Stäbchen gewonnen, die in ihren morphologischen Eigenschaften, in ihrem Verhältnis zum Serum der betreffenden Kranken und zu Typhusimmunserum vom Typhusbacillus abwichen. Mit Rücksicht auf das durch sie verursachte Symptombild und ihre relative Verwandtschaft mit dem echten Typhuserreger gab er ihnen die Bezeichnung „Paratyphusbazillen“. Er sprach auch zuerst klar den Satz aus, dass manche bisher als echter Typhus angesehene Krankheitsfälle nicht durch den Eberth'schen Typhusbacillus hervorgerufen würden. Der Diagnostiker müsse dies bei Anstellung der Agglutinationsprobe und Stuhluntersuchung berücksichtigen. Schottmüllers Stämme gehören, wie er selbst schon fand und de Feyfer und Kayser (152) u. a. bestätigten, zwei verwandten, aber deutlich unterschiedenen Arten an. Kayser (152) gruppiert sie als Typus A und B. Schottmüller spricht für den ersten die Möglichkeit aus, er könnte mit dem *Bacillus monadiformis*, *Bacillus Breslaviensis*, *Bacillus Friedebergensis* und *Bacillus morbificans bovis* identisch sein. Über die Stellung der zweiten Gruppe finde ich bei ihm keine Angabe. Kurth (297) hatte fast gleichzeitig aus Blut, Harn oder Stuhl typhusverdächtiger Kranker identische Stämme gezüchtet, die er in Ermangelung näherer Kenntnis als *Bacilli febris gastricae* bezeichnete. Er hielt sie für nicht wesentlich vom Gärtner'schen *Bacillus enteritidis* verschieden. Bruns und Kayser (72) stellten fest, dass sie identisch seien mit dem Typus B der Paratyphusbazillen. In den folgenden Jahren häuften sich die Mitteilungen über Paratyphus. Brion und Kayser (68) beobachteten einen Fall, in dem sie einen dem Typus A zuzurechnenden Paratyphusbacillus aus Blut, Roseolen, Harn, Stuhl, Vaginal- und Urethralschleim einer Patientin züchten konnten. De Feyfer (152) berichtete kurz darauf über eine kleine Paratyphusepidemie in Holland. Als Vermittler kam das Wasser in Betracht, ausserdem waren noch einige Kontaktinfektionen wahrscheinlich. Die Diagnose wurde hier allerdings nur aus dem Ausfall der Agglutination mit den Seris der Patienten gestellt, was, wie schon Jürgens (255) und nach ihm Conradi (110) betonte, heute nicht mehr als genügend angesehen werden kann. Es handelte sich danach um Infektion mit Bazillen der zweiten Gruppe. Diese sind weitaus die häufigeren. Auch die grosse Saarbrückener Epidemie, über die Hünemann (235), Conradi, v. Drigalski und Jürgens (111) und schliesslich Priefer (398) sich eingehend verbreitet haben, wurde durch sie veranlasst. Kurz angeführt seien zum Schluss noch die kasuistischen Mitteilungen von Sion und Negel (474), Jochmann (248), Korte (280), Luksch (324), Ascoli (9), Beljaeff (24), Allaria (1), Trautmann (511), Erne (148), Ritter (429).

Schon Schottmüller (457, 458), Kurth (297), Brion und Kayser (68) hatten die wichtigsten morphologischen und physiologischen Merkmale der Paratyphusbazillen festgelegt. Die Arbeiten der folgenden Autoren konnten hierin im wesentlichen nur Bestätigendes bringen. Immerhin sind nach Trautmanns (511) Erfahrungen auch für denselben Stamm die Eigenschaften keineswegs so konstant, wie es bis dahin geschienen hatte. Als feste Unterschiede des Typus B gegen Typhusbacillus sind indes festzuhalten sein viel rascheres und üppigeres Wachstum auf allen Nährböden, seine mehr schleimigweisse Gelatinekultur, die Häutchenbildung in flüssigen Medien, Vergärung von Traubenzucker unter Gasbildung, schnelle Alkalisierung von Lackmusmolken und Milch. Letztere wird in der zweiten Woche zunehmend heller bei dauernd ausbleibender Gerinnung. Neutralrotagar wird fluoreszierend und gelblich. Der Typus A hingegen legt bis auf schwache Gasbildung in Traubenzuckerböden durchweg ein recht typhusähnliches Verhalten an den Tag. Sogar seine Agglutinationsverhältnisse kommen nach Trautmann (511) und Altschüler (4) denen des Typhus viel näher, als es bei Typus B der Fall ist.

Auf die Ähnlichkeit der Paratyphusbazillen mit den sogenannten Fleischvergiftern war von den Autoren vielfach hingewiesen worden. Eingehende vergleichende Untersuchungen darüber stellte Trautmann (511, 512) an. Er fand — und Schottmüller (459a) kam bei seinen unabhängig hiervon ausgeführten Studien über den Erreger der Cholera nostras zu der gleichen Überzeugung —, dass die Verwandtschaft der bis dahin getrennt geführten Gruppen eine ungemein enge ist; nicht, dass sie etwa identisch wären, aber doch so, dass, vom Typus A der sogenannten Paratyphusbazillen abgesehen, die meisten dieser Stämme ohne Anwendung der Serumreaktion kaum mit Sicherheit voneinander zu trennen sind¹⁾. Denn manche der als typisch aufgestellten Unterscheidungen (Verhalten in Lackmusmolken, Wachstum auf Kartoffeln und Gelatine, Reduktion) erweisen sich als ziemlich unbeständig und von der Zubereitung des Nährbodens, dem Alter der Stämme und anderen Einflüssen abhängig; andere Eigenschaften (wie Wuchsformen, Traubenzuckervergärung, Mangel der Gelatineverflüssigung, Indolbildung, Milchgerinnung, Verhalten zu Neutralrot, Lackmusmilchzuckeragar, Harngelatine) sind sämtlichen Stämmen gemeinsam. Nur die Agglutination ermöglicht die Bildung gewisser Gruppen. Trautmann (511) begreift denn auch die gesamten Paratyphus- und Fleischvergiftungsbazillen als Varietäten einer Grundform unter einem Sammelbegriff: Bacterium

¹⁾ Bonhoff (51, 58) erklärte jüngst auch den *Bac. typhi murium* für identisch mit dem Typhus B der Paratyphusbazillen, was ich für richtig halte.

paratyphosum zusammen. Und folgerichtig glaubt er auch (512) die durch sie veranlassten klinischen Affektionen als sachlich eng verwandte, wesentlich durch die Art der Inkubation bzw. die Stärke der Symptome und die Zeit ihres Auftretens unterschiedene Krankheitsbilder auffassen zu sollen. Er sieht in der typischen Fleischvergiftung eine höchst akute, im Paratyphus eine mehr subakute Erscheinungsform einer ätiologisch einheitlichen Infektionskrankheit. Diese Ansicht findet eine gewisse Bestätigung in einem von B. Fischer (159) mitgeteilten Fall. Fischer führt eine in Kiel beobachtete Paratyphus-epidemie per exclusionem auf infiziertes Fleisch zurück.

Alle Glieder der grossen Paratyphusgruppe bilden Toxine, doch sind die Anschauungen über ihr Wesen, ihre Hitzebeständigkeit usw. noch nicht genügend klar. Die Ähnlichkeit der typischen sogenannten Paratyphuserkrankung mit dem echten Typhus ist indes offenbar durch das ziemlich gleichartige biologische Verhalten ihrer Erreger und deren Gifte im Körper zu erklären. Beide Affektionen sind Bakteriämien im Sinne Schottmüllers (459). Somit wären, wie für den Typhus, so auch für die durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Erkrankungen, anatomische Darmveränderungen kein unbedingtes Erfordernis. Jedenfalls scheinen sie, nach den wenigen vorliegenden Sektionsbefunden zu urteilen, hier durchweg weniger ausgesprochen zu sein als dort, wie auch der Verlauf, die Prognose bzw. Mortalität günstiger ist als beim Typhus abdominalis. Longcope (322) berichtet über leichte Schwellung der solitären Follikel im Kolon, Luksch (324) über Hämorrhagien in der Magenschleimhaut und unregelmässige, quer gestellte Geschwüre im Cökum und Colon transversum und Rötung der mesenterialen Lymphdrüsen. Der Dünndarm aber war beide Male frei von makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Dagegen scheint die Paratyphusgruppe die Neigung zu haben, lokale Abszesse [bei Achard und Bensaude, Widal und experimentell bei Trautmann (511) u. a.] und pyämische Krankheitsbilder [bei Sion und Negel (474) und Jochmann (248)] zu erzeugen.

Auch Mischinfektionen sind bekannt, einwandfrei als solche erwiesen freilich nur von Conradi (110), der mit Recht gegen die von Kayser berichteten Fälle anführt, dass man einmal die Isolierung der fraglichen Bakterienarten im Anfangstadium der Erkrankung aus Organen oder Abgängen des Patienten, dann aber auch aus der aussenliegenden betreffenden Infektionsquelle verlangen dürfe und müsse.

Wie die Symptomatologie, so decken sich wohl auch die Epidemiologie, die Therapie und Prophylaxe des Paratyphus recht weitgehend mit denen bei Typhus. Dass die Bazillen in die Säfte und Ausscheidungen der Kranken übergehen können, lehrt allein schon der Fall von

Brion und Kayser (68). Da weiterhin de Feyfer und Kayser (152) über: *Paratyphus ambulatorius* berichten, darf man wohl daraus, wie aus der übrigen Ähnlichkeit mit Typhus, annehmen, dass auch scheinbar Gesunde aus der Umgebung Kranker „Keimträger“ sein können. Aus alledem folgt, dass als Übertragungsmöglichkeiten die gleichen in Frage kommen, die wir für Typhus kennen. Dementsprechend ist auch für die gleichen prophylaktischen Massnahmen Sorge zu tragen.

Die Schwierigkeit der Diagnose zwischen Typhus und Paratyphus liegt ganz gewiss mehr auf klinischem als auf bakteriologischem Gebiete. Bei manchen Krankheitsbildern kann nur die Bakteriologie nach der einen oder anderen Seite hin entscheiden. „Es gibt kein einziges Symptom“, sagt Brion (67) in seiner Monographie, „das beim Paratyphus zur Beobachtung gekommen wäre und das nicht dem Bilde des Typhus angehörte“. Auch die klinisch viel geübte Agglutinationsprobe, so wertvoll sie ist, vermag in vielen Fällen nicht zum Ziele zu führen, da häufig, trotz früherer anderer Angaben von Schottmüller (457, 458) und Kurth (297), eine mehr oder minder starke Mitbeeinflussung der Typhusbakterien durch Paratyphussera wie auch das Umgekehrte festgestellt werden konnte; so von Brion und Kayser (68), Hünemann (235), Jürgens (255) u. a. m. (Näheres bei Agglutination.)

So ist die Züchtung der Krankheitserreger für eine exakte Diagnose heute unerlässlich. Hat man sie erst einmal aus dem Blut, aus Rose-solen, Stuhl, Harn oder sonstwie isoliert, dann scheidet die einfache Traubenzucker-Gärprobe mit absoluter Gewissheit zwischen Typhus und Paratyphus. Ebenso natürlich alle anderen Differenzierungsmethoden, die auf diesem Reagens beruhen. Nicht weniger sicher ist der Roth-bergersche Neutralrotagar, zumal wenn er in der jetzt üblichen Scheff-lerschen (448) Modifikation mit Traubenzucker versetzt als Stickskultur angewandt wird. Von beschränktem Wert ist dagegen der sonst so angenehme Lackmusmolken, da der Typus A der Paratyphusbazillen während der ersten Woche die gleiche Farbentönung wie Typhus, gibt, und manche Typhusstämme, wie ja neuerdings Altschüler (4) zeigte, zuweilen auch schon wie die übrigen Varietäten des *Bacterium paratyphi* nach einigen Tagen Alkali bilden. Ebenso wenig für die schnelle Differentialdiagnose zwischen Typhus- und Paratyphusbacillus ist die Milch verwertbar, da keiner von beiden sie gerinnen lässt. Ihre für Paratyphusbazillen bis auf den Kayzerschen Typus A charakteristische Aufhellung tritt erst zu spät ein. Indolbildung fehlt bei dem Erreger des Typhus wie des Paratyphus; Kartoffelwachstum ist bei letzterem meist coliartig, auf manchen Kartoffeln indes auch unsichtbar. Das Verhalten der Paratyphuskeime auf den neueren Differentialnährböden ist bereits bei deren früherer Besprechung unter Typhus berücksichtigt.

Ebenso ihr Wachstum auf den zur Isolierung empfohlenen Medien. In den meisten Fällen unterscheidet es sich nur wenig von dem der echten Typhusbazillen.

Verwechslungen mit dem gemeinen *Bacterium coli* hingegen können leicht verhindert werden. Die Paratyphusgruppe teilt mit ihm an chemisch-physiologischen Eigenschaften kaum mehr als ihr Verhalten gegen Traubenzucker und Neutralrot.

Die Serodiagnostik.

Es wäre kaum möglich, sämtliche Autoren hier anzuführen, die sich auf dem ungewöhnlich stark bearbeiteten Gebiete der Agglutination betätigt haben. Eine namentliche Erwähnung kann um so eher unterbleiben, als es sich vielfach um Nachprüfungen handelt und so die behandelten Gegenstände sich häufig decken. Es soll daher in folgendem nur die Entwicklung der Lehre von der Agglutination bis zu ihrem heutigen Stande verfolgt werden, die sich an relativ wenige Namen knüpfen lässt.

Widals¹⁾ Vorschlag, die Grubersche Reaktion schon am Krankenvette zu benutzen, d. h. bei Verdacht auf Typhus zur Sicherung der Diagnose das Serum der Patienten auf Agglutinationsvermögen zu prüfen, war auf fruchtbaren Boden gefallen. Gaben ihm die meisten der zahlreichen ersten Nachprüfungen recht, so regten sich aber doch schon früh auch Stimmen, welche Bedenken erhoben. Und zwar aus verschiedenen Gründen. Dass bei klinisch sicheren oder verdächtigen Fällen die Reaktion längere Zeit oder dauernd fehle, war, wie schon Widal (546) festgestellt hatte, und Stern (488), Biberstein (33), Rumpf (443), Schuhmacher (464), Kasel und Mann (260) u. a. m. bestätigen, ein zwar selten, aber sicher beobachtetes Vorkommnis. Als Beispiel aus neuerer Zeit führe ich nur drei von Jürgens (255) geschilderte klinisch als Typhus imponierende Fälle an. Bei zweien derselben misslang der Nachweis der Typhuskeime und der spezifischen Blutänderung durch die Widalsche Probe trotz mehrfacher Untersuchungen während der Krankheit und Rekonvaleszenz bis zum Schluss; auch „Typhusähnliche“ wurden nicht agglutiniert. Der dritte Fall aber, der ein 3jähriges Kind betraf, und unter sehr bedrohlichen Erscheinungen mit folgendem 14 tägigen Rezidiv verlief, gewinnt dadurch besonderes Interesse, dass die Diagnose gegen Ende des Fieberstadiums sogar durch den Nachweis des ätiologischen Moments, d. i. echter Typhusbazillen gesichert werden konnte. Gleichviel hatte das Serum nur ein einziges Mal in einer Verdünnung von 1 : 75 eine Andeutung von Agglutination gezeigt. Vorher und nachher nie wieder.

¹⁾ Widal, Soc. med. des Hôp. 1896. Juni 26.

In der gleichen Mitteilung berichtet Jürgens über 5 Kranke, die dauernd — Beobachtungszeit bei einem: $2\frac{1}{2}$ Monate — die Widalsche Reaktion und ernste Typhussymptome vermissen liessen, obwohl sie die Eberth'schen Bazillen im Stuhl beherbergten.

Für solche und ähnliche Fälle muss man stets die Erfahrung zu Rate halten, dass das Agglutinationsvermögen des Blutes zuweilen noch recht spät erworben werden kann. Noch später vorgenommene Prüfungen hätten vielleicht bei dem einen oder anderen Patienten doch noch einen positiven Ausfall der Widalschen Probe ergeben. Freilich mochte auch ungenügende Agglutininbildung infolge hochgradiger natürlicher Indisposition vorliegen.

In nicht allzu seltenen Fällen erhält sich, wie C. Fraenkel (167, 168), Stern (488) u. a. lehrten, die erworbene Agglutinationsfähigkeit noch Monate, ja Jahre hinaus. Weinberg (540) stellte sie unter 107 früheren Typhuskranken 34 mal fest. Bei nur vier derselben lag der Typhus weniger als ein Jahr zurück (bei 30:1 — 30 Jahre. Thompson (507) beobachtete das Phänomen noch 8 Jahre nach überstandener Krankheit. P. Krause (285) fand, dass nur wenige Kranke die Reaktion schon in den ersten Monaten verlieren. Bei mehr als der Hälfte der Patienten hält sie sich im 1.—5. Jahre nach der Krankheit. Später trifft man sie weit minder häufig. Die Ursache des längeren Dauerns der Reaktion sei möglicherweise in dem mehr oder minder langen Verweilen der Bazillen im Blut (bis zu mehreren Monaten beobachtet) oder den Organen (vgl. die früheren Angaben, die von vieljährigem Aufenthalt der Typhusbakterien in der Gallenblase berichten) zu suchen. Hierdurch können Irrtümer entstehen, die man bis zu gewissem Grade dadurch auszuschalten vermag, dass man durch mehrfache Prüfung feststellt, ob der Titer sich wesentlich ändert; in solchen Fällen hätte man frische Infektion anzunehmen. Immerhin liegt nach diesen vorhergehenden Bemerkungen auf der Hand, dass die Gruber-Widalsche Reaktion in seltenen Fällen eher ein Hemmnis als eine Förderung für die Diagnosestellung bedeutet.

Weiter war es vorgekommen, dass auf Grund der Serodiagnostik Fehldiagnosen gestellt worden waren. So in Fällen, die sich bei der Sektion als Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa, Meningitis purulenta, Puerperalfieber, Weilsche Krankheit usw. herausstellten. Auch das Blutserum Ikterischer gibt manchmal positive Reaktion auf Typhusbazillen; nach Kämmerer (256) übrigens nur in 6% der Fälle (in dreien von fünfzig) bei 1:40 und darüber. Köhler (274, 276) glaubte, Eindringen von Taurocholsäure ins Serum könne diesem agglutinierende Kraft verleihen. Dagegen sprechen die Versuche von Eckhardt, Königstein u. a. Der Galle als solcher fehlen hiernach agglutinierende

Eigenschaften. So nimmt man heute an, dass entweder gewisse Infektionserreger (z. B. Coli, Staphylokokken u. a.), welche zu einer Gallenblasenerkrankung führen, Gruppenagglutinine bilden, die auch Typhusbazillen beeinflussen [Köhler und Scheffler (277), Steinberg (487)] oder, vielleicht noch richtiger, dass in solchen Fällen in der Gallenblase zurückgebliebene bzw. eingeschlossene Typhusbazillen Urheber des Ikterus sowohl, wie der Agglutininbildung sind [Blumenthal (44)]. Kayser (263) entnimmt aus Versuchen mit Mischkulturen, dass bei Mischinfektion durch Typhusbazillen und Staphylokokken bei Vorwiegen der letzteren die Gruber-Widalsche Reaktion im Blutserum ausbleiben kann.

Solcherlei Erfahrungen führten dazu, die Verhältnisse des normalen Serums zu studieren. An der Hand sehr zahlreicher Prüfungen kam man zu dem Schluss, die von Widal vorgeschlagene Höhe von 1:10 bis 1:15 sei entschieden zu niedrig bemessen, da nicht zu selten Gesunde bei solcher Verdünnung ihres Serums, ja noch darüber hinaus Typhusbazillen ebenfalls zu agglutinieren vermöchten [Köhler (275), Sklower (476), Rostoski (4)35, Kühn (293)]. Ausser den schon von Dunbar in seinem letzten Bericht angeführten Autoren förderten diese Erkenntnis noch die Arbeiten von: van Oordt (370), Ziemke (565), C. Fraenkel (167, 168), Kühnau (295), Hoffmann (219), Block (40), Welch (541), J. Lewy (313), Gissler (313), Urban (517), Dineur (125), Nachod (356) und vielen anderen. Somit dürfte nach den Beobachtungen Sterns (488, 490, 491) und seiner Schüler Förster (165), Sklower (476), Biberstein (33) erst der positive Ausfall bei einer Verdünnung von 1:50, nach denen Kühnau (295), Urbans (517) erst von mehr als 1:60 für die klinische Diagnose — Typhus — ausschlaggebend sein.

Noch weitere Fehlerquellen der Serodiagnostik waren schon bald nach deren Einführung herausgefunden worden. Bereits Gruber (193) hatte für Typhusimmunserum festgestellt, dass es auch auf andere Bakterien z. B. den Bac. enteritidis (Gärtner) eine deutlich agglutinierende Wirkung ausübe; Coli-Immunserum zeigt dagegen auf Typhusbazillen eine viel geringere Einwirkung. Die Untersuchungen Durhams (134) dehnten diesen Befund auch auf das Serum von Typhuspatienten aus; ja Durham stellte fest, solches Serum könnte u. a. den Gärtnerbacillus noch stärker beeinflussen, als selbst den Typhusbacillus. de Nobele (365) erwies sich das Serum mancher Fleischvergifteten wirksamer gegen Typhuserreger als gegen den betreffenden Krankheitserreger; und umgekehrt agglutinierte das Blut mancher Typhuskranken seinen Fleischvergifter (Brügge) höher als Typhusbazillen. Verwandtes berichtet auch Klinger (268). Beco (22) war der erste,

der darauf hinwies, dass Typhusimmunserum Colibakterien sehr hoch, zuweilen noch höher agglutiniere, als Typhusbazillen, was den spezifischen Wert der Agglutinationsprobe natürlich wesentlich beeinträchtigt. Nur sehr hochwertige Sera seien zur Differentialdiagnose verwertbar. Zu ähnlichen Anschauungen kam Sternberg (493).

Schon Widal selbst hatte zu methodischen Untersuchungen darüber aufgefordert, ob nicht vielleicht das Serum mancher Typhuskranker eine gewisse Agglutinabilität für *Bakterium coli* annähme, da doch eine Sekundärinfektion durch Colibazillen infolge der gesetzten Darmwunden im Bereiche der Möglichkeit läge. Ich möchte Mitteilungen zu dieser Frage von Johnston und Mac Taggart (251), Ziemke (565), Kühnau (295), Mills (349), Lesage (308), Christophers (96, 97) hier noch erwähnen. Namentlich aber auch wieder die Untersuchungen von Stern (489) und Biberstein (33). Nach diesen kommt es auch beim Serum Typhus-Kranker genau wie beim Immunserum nicht zu selten vor, dass es Bakterien der Coligruppe in gleicher, selbst in höherer Verdünnung agglutiniert als den Typhusbacillus. Die Möglichkeit, dass in solchen Fällen eine sekundäre Coliinfektion zum Typhus hinzugetreten sei, müsse natürlich offen gelassen werden. Jedenfalls dürfe eine verdächtige Kultur dann nicht schon als sichere Typhuskultur angesehen werden, wenn sie vom Serum eines Typhuskranken höher als ein zweifelloser Typhusstamm agglutiniert würde.

Fremde und eigene Beobachtungen ähnlicher Art führten dann Pfaundler (382) dahin der Gruber-Widalschen Reaktion endgültig ihre strenge Spezifität abzuspochen und ihr nur einen relativen Wert zuzubilligen. Versuche mit Colistämmen hatten ihn belehrt, dass künstlich hergestelltes Serum nicht nur den Originalstamm beeinflusst, sondern bis zu einer gewissen Höhe auch mehr oder minder verwandte Kulturen. Der Agglutinationswert war für den infizierenden Stamm am höchsten, für die übrigen Stämme sank er, wie es Pfaundler schien, nach Massgabe der zunehmenden Entfernung ihrer Verwandtschaft zum Impfstamm. Bruns und Kayser (72) und Zupnik und Posner (567) schliessen sich dieser Ansicht auf Grund eigener Versuche an.

Pfaundler ist der Ansicht, dass diese Erscheinung auf „Gruppenagglutination“ beruhe. Zum Beweise, dass auch beim Typhusserum in den meisten Fällen dies die Ursache der Mitagglutination sei und nicht eine sekundäre Coliinfektion im Sinne von Widal oder Stern und Biberstein, bringt er unter anderen folgende Gründe herbei: Es fände sich Mitagglutination auch bei Seris von Tieren, die nur durch intraperitoneale oder subkutane Impfung mit Typhusbazillen immunisiert wären, wo also keinerlei Darmverletzungen dem *Bact. coli* hätten Ein-

tritt in die Säfte ermöglichen können. Auch träte die Mitagglutination bei Kranken gleichzeitig mit, nicht etwa später als die spezifische Typhusagglutination ein, wie es doch wohl sein müsste, wenn es sich um eine nachträgliche Beteiligung des *Bacterium coli* handle. Somit schienen ihm für die Erzeugung der Agglutinine ähnliche Gesetze zu bestehen, wie für die der Immunstoffe. Die Immunisierung sei auch keine Artsondern eine Gruppenreaktion. Konnten doch Löffler und Abel¹⁾ zeigen, dass Blut gegen Typhus immunisierter Tiere auch eine erhöhte Schutzkraft gegen die Infektion mit *Bacterium coli* verleiht, und umgekehrt.

Durham (135) und später auch Stern (491), welche die Tatsache der Mitagglutination bestätigen, erklären ihr Wesen auf Grund der neueren Forschung etwa folgendermassen. Sie gründen ihren Erklärungsversuch direkt auf die Ehrlichschen Anschauungen, die ja auch Pfaundler schon als möglicherweise verwertbar heranzog. Genau wie es Ehrlich für die Immunkörper annimmt, sind ihnen die Agglutinine und agglutinablen Stoffe nicht einheitliche Körper, sondern zusammengesetzt aus vielen verschiedenartigen Teilen. Mit anderen Worten: Die Körpersubstanz der Bakterien enthält eine Mehrzahl von Rezeptoren, die eine entsprechende Anzahl von Agglutininen auslösen können, so dass jedes auf eine bestimmte Bakterienart wirkende Agglutinin eine Summe verschiedener Einzelagglutinine darstellt. So lässt sich die schwankende Stärke der Einwirkung von Typhusagglutininen auf verschiedene Stämme von Typhusbazillen und die Ausdehnung der Agglutination durch spezifische Sera auf verwandte Bakterienarten erklären. Unter „Verwandtschaft“ ist demnach die Gemeinsamkeit gewisser Agglutininrezeptoren zu verstehen, die auch bei morphologisch recht weit getrennten Bakterien bestehen kann. Deshalb liegt auch die Spezifität eines Serums streng genommen nicht in seiner agglutinativen Wirkung auf die Gesamtheit der Bakterienzelle, sondern vielmehr in der Einwirkung jedes Einzelagglutinins auf den entsprechenden Rezeptor des infizierenden Bacillus. In praxi wird die Sache natürlich gleichwohl meist so liegen, dass die Agglutinine eines „spezifischen“ Serums weit aus die vollständigste Sättigung durch die agglutinablen Stoffe des zugehörigen Bacillus finden.

Gleichwohl liefert vielleicht der eine oder andere der als „Fehl-diagnosen“ mitgeteilten interessanten praktischen Fälle ein Beispiel zu dieser Anschauung. Wollen doch neuerdings auch Labowski und Steinberg (298) mit Proteusserum eine Mitagglutination von Typhusbazillen bis über 1:1000 haben feststellen können. Die Proteuskultur

1) Löffler und Abel, Zentralblatt f. Bakteriologie 1896. Bd. 19. S. 51.

stammte in ihrem Falle aus dem Ohreiter eines Pyämischen, dessen bakteriologische Blutuntersuchung nur Staphylo- und Streptokokken ergab. Das Serum des Kranken habe sowohl den Proteusstamm wie Typhusbazillen bei 1:80 agglutiniert. Anschliessende Versuche hätten ergeben, dass neben Proteus- auch Staphylokokkenkulturen bei manchen Kaninchen und Meerschweinchen das Agglutinationsvermögen des Serums für Typhusbazillen wesentlich erhöhen könnten. In diesem Zusammenhange sei nochmals auf Kayser's (263) Mitteilung verwiesen, wonach bei Mischinfektionen ein Überwiegen von Staphylokokken die Gruber-Widalsche Reaktion beeinträchtigen kann.

Nachdem einmal die Frage der Mischinfektion berührt worden war, liessen experimentelle Untersuchungen über die Gesetze der Agglutininbildung bei Bestehen der letzteren nicht lange auf sich warten. Das Ergebnis dieser Arbeiten war, dass man die Agglutination bei Mischinfektion sehr wohl von der Gruppenagglutination unterscheiden könne und müsse. Die ersten Studien zu dieser Frage stammen von Wolf (557), der bei Mischinfektion an Meerschweinchen Agglutinine für jeden der infizierenden Stämme nachwies. Doch liess seine Versuchsanordnung eine klare Differentialdiagnose zwischen Mitagglutination und Agglutination infolge Mischinfektion nicht zu. Castellani (86) konnte später ebenfalls die Bildung der Agglutinine für jeden der verwandten Impfstämme feststellen. Die für den Beginn, die Höhe und Dauer der Agglutination für jeden einzelnen Bacillus erhaltenen Werte entsprechen den sonst bei Infektion mit nur einem Stamm üblichen; ganz gleich, ob die verschiedenen Kulturen gleichzeitig oder in zeitlichen Abständen injiziert wurden. Um nun zu entscheiden, welcher Art die Agglutination sei, hat Castellani eine Art Titrationsverfahren angewandt. Er impfte in das zu prüfende, mehrere Arten beeinflussende Serum so viel von der einen Bakterienart, bis seine Agglutinationskraft für diese eben gesättigt, d. i. aufgehoben war. Darauf trug er noch von der anderen, vorher ebenfalls beeinflussten Art nach. Ist das Serum dann imstande, diese zweite Bakterienart auch noch bis zu einem gewissen Grade zu agglutinieren, so liegt mehrfache Agglutininbildung, d. h. Mischinfektion vor. Ist aber sein Agglutinationsvermögen schon nach Eintragung einer Art für alle vorher beeinflussten Bakterienarten gesättigt worden, so war es eine Gruppenagglutination gewesen.

Jürgens (255) fand den Castellanischen Versuch recht verwendbar bei Entscheidung der Frage einer Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbazillen. Er modifizierte ihn etwas insofern, als er keine völlige Erschöpfung des Agglutinationsvermögens seines Serums gegenüber der einen Bakterienart herbeiführte. Vielmehr schwächte er es durch Eintragung von weniger Kulturmasse zunächst nur um ein Ge-

ringes ab, und verfuhr dann auch, wie oben angegeben. Die Brauchbarkeit dieser Methode für die klinisch-bakteriologische Diagnose beweist er an einigen Fällen aus der Praxis. Die von Castellani mitgeteilten Beispiele sind aus mancherlei Gründen weniger beweisend.

Das in den letzten Jahren so eingehend betriebene Studium der Paratyphusfrage hat auch wesentlich zur Klärung der Ansichten über die Bedeutung und Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik beigetragen. Die ersten Paratyphusforscher Schottmüller (457, 458), Kurth (297), Brion und Kayser (68), de Feyfer und Kayser (152), hatten eine spezifische Agglutinationskraft der Sera ihrer Patienten gegenüber Typhusbazillen, wie umgekehrt von Typhusserum auf die Paratyphuskeime vermisst. Diesen Umstand, wie die stark ausgesprochene Reaktion ihrer Krankensera auf die isolierten Stämme benutzten sie als Beweis für die ätiologische Bedeutung derselben. Hünemann (235) und besonders Jürgens (255) allein, wie in Mitarbeit mit Conradi und v. Drigalski (111) konnten dagegen bei der Saarbrückener Paratyphusepidemie und bei späteren Fällen eine sehr merkliche Beeinflussung der Sera ihrer Kranken auch auf echte Typhusbazillen feststellen. Dagegen zeigte die umgekehrte Versuchsanordnung: Einwirkung von Typhuskranken- und Immunserum auf Paratyphuskeime, eine entschieden schwächere Reaktion sowohl nach Häufigkeit wie nach Höhe der Agglutination.

De Nobe (364, 365), B. Fischer (160), Trautmann (511) fanden die Agglutinationsprobe zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Glieder der Paratyphusgruppe recht wertvoll. Hetsch (212) legt ihr neuerdings freilich eine Zuverlässigkeit bei, die ihr nach Erfahrungen, welche die meisten Autoren in den letzten Jahren gemacht haben, nicht zukommen dürfte. Mit Recht, wie mir scheint, macht Jürgens (255) darauf aufmerksam, dass das während der Typhuserkrankung erworbene Agglutinationsvermögen keine ganz neue Eigenschaft des Blutserums sei, sondern nur die Steigerung einer früher bereits vorhandenen. Und so halte ich Sterns (491) Standpunkt, der mehr oder weniger auch von A. Fischer (158), Tarchetti (502), Rumpf (443) u. a. vertreten wird, für richtig, nach dem das während einer Krankheit erworbene, relativ niedrige Agglutinationsvermögen des menschlichen Blutes lediglich den Wert eines Symptoms hat, das mit Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit absoluter Sicherheit für die infizierende Rolle des agglutinierten Bacillus spricht; mit um so höherer Wahrscheinlichkeit freilich, je höher das Agglutinationsvermögen ist. Daher hat auch die Prüfung mit Immunseris, denen man theoretisch gesprochen, ja einen beliebig hohen Titer verleihen kann, einen wesentlich höheren Wert. Denn wie schon Beco (22), Klinger (268), Sternberg (493), Wassermann (534) und viele andere betonten, kann man Fehler,

die durch die Mitagglutination entstehen können, meistens durch höhere Verdünnungen der Sera ausschliessen. Nach alledem liegt auf der Hand, dass nach dem heutigen Stand der Forschungen zu einer sicheren klinisch-bakteriologischen Diagnose der Ausfall der Agglutination allein nicht mehr genügen kann. Der Nachweis des spezifischen Erregers aus Säften, Ausscheidungen usw. des Kranken ist unerlässlich.

Über eine zweite serodiagnostische Probe, den Pfeifferschen Versuch, seien hier ein paar Worte eingeschoben. Er ist in den letzten Jahren, wenn auch gewiss nicht vergessen, so doch augenscheinlich wenig angewandt worden. Namentlich bei Identifizierung typhusverdächtiger Kulturen hat man sich meist mit Feststellung der morphologischen und kulturellen Eigenschaften, sowie mit Anstellung der Agglutinationsprobe begnügt. Ein nicht seltenes Hindernis für seine Anwendung wird wohl darin zu suchen sein, dass er virulente Stämme voraussetzt. Die Pfeiffersche Immunitätsreaktion gilt bis jetzt noch als das feinste differentialdiagnostische Hilfsmittel, für das, dem allein eine absolute Zuverlässigkeit zukommt.

Dass die Agglutinine mit den Immunkörpern nicht identisch seien, wird entgegen Gruber¹⁾, Bordet²⁾, Metschnikoff, Trumpp (513), nach den Arbeiten von Pfeiffer³⁾ (383), Stern (488), Widal und Nobécourt (549), Fraenkel und Otto (172) usw. heute wohl durchgängig als bewiesen angenommen. Auf die vielfachen Gründe für diese Ansicht einzugehen, ist hier nicht der Ort. Offenbar sind die Agglutinine nur für die Immunität bedeutungslose Nebenprodukte bei der Entstehung der Immunkörper.

Als Ort ihrer Erzeugung sehen Pfeiffer und Marx (384), van Emden (140) (für den *Bacillus aerogenes*), Jatta (242), die Milz an, Deutsch (123), Rath (408), Castellani (85) das Blutserum. Plange (394) konnte bei den Organsäften nie ein höheres Agglutinationsvermögen feststellen als beim Serum. Im Harn, Speichel, Fruchtwasser, in der Galle, Tränenflüssigkeit usw. konnten Stäubli (482, 483) u. a. Agglutinine in nennenswerter Menge nicht nachweisen. Reichlich finden sie sich dagegen in der Milch.

In weitaus den meisten Fällen finden wir, wie neben andern auch Stern (490), Anders und Mac Farland (5), Curry (115) wieder zeigen, die Agglutinine im Serum nach der ersten Krankheitswoche; in wenigen Fällen früher, öfter etwas später, zu Ende der zweiten Woche.

¹⁾ Gruber, Zentralbl. f. Bakteriologie 1896. Bd. 19. S. 579.

²⁾ Bordet, Annales de l'Institut Pasteur 1896. S. 193. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1896. Bd. 20. S. 760.

³⁾ Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 95 und 232.

Dass sie aber auch viel später auftreten, ja vielleicht dauernd fehlen können, wurde bereits oben gesagt. Den Höhepunkt seines Agglutinationswertes erreicht das Krankenserum im allgemeinen am Schluss der dritten Woche. Auf ihm hält es sich nur kurze Zeit. Dann fällt es allmählich zur Norm herab. Ein Rückschluss auf die Prognose ist aus der Art der Agglutininbildung nicht möglich. Ebenso wenig besteht, wie neben anderen Autoren Stern (488), Tobiesen (509), Kasel und Mann (260), Jürgens (255) betonen, ferner irgendwelche Beziehung zwischen Agglutinationswert des Blutes und Schwere und Ausgang der Erkrankung, wie auch die Menge der Agglutinine keinerlei Anhalt für den Grad der erworbenen Immunität gibt.

Zu der Frage, ob die Agglutinine von der Mutter aufs Kind übergehen, haben wir auch neuerdings wieder eine ganze Reihe praktischer und experimenteller Untersuchungen. In Staehelins (481) und Bormans (55) beiden Fällen, wo die Geburt 8 Tage nach, bzw. während der Krankheit vor sich ging, zeigte das Blut der Frucht keinerlei spezifische Kräfte, obwohl das Plazentarblut Agglutination bewirkte. Auch Kasel und Mann (260) konnten bei einem Säugling, dessen Mutter vor 15 Jahren Typhus überstanden hatte und noch deutliches Agglutinationsvermögen in Blut und Milch aufwies, keine Reaktion beobachten. (Ebenso wenig bei zwei anderen, wo sie aber auch bei den Müttern fehlte.) Dagegen gelang ihr Nachweis bei in der Krankheit geborenen Kindern: Scholtz (455), Zängerle (563), Brown (70). Morse (354) nimmt im Prinzip die Möglichkeit des Durchgangs der fertigen Agglutinine sowohl wie der agglutinin erzeugenden Stoffe (Toxine und Bakterien) durch die Placenta in den kindlichen Organismus an. Der Fötus könne also, wie auch Bolton (49) meint, auch selber Agglutinine bilden. Nach Schuhmacher (465) werden die Agglutinine im allgemeinen überhaupt nur dann im Blutwege aufs Kind übertragen, wenn die Infektion in die Zeit der Schwangerschaft fiel. Aber auch dann keineswegs immer, namentlich nicht, wenn die Krankheit in den Anfang der Gravidität fiel. Haben die Mütter dagegen den Typhus in den letzten Schwangerschaftsmonaten überstanden, so wird die Reaktion bei den Neugeborenen nie vermisst. Ähnlich urteilen auch Jurewitsch (254) und Stäubli (482—484). Die Säuglinge können Agglutinine auch durch die Milch aufnehmen; doch verschwinden diese aus ihrem Blut kurz nach Absetzen von der Brust. Kasel und Mann (260), Schuhmacher (465) u. a. fanden in der Milch von Frauen, die Typhus überstanden hatten, Agglutinationswerte bis zu 1:400. Stäubli (482, 483) berichtet über noch weit höhere Werte bei immunisierten Versuchstieren. Er fand in manchen Fällen, namentlich kurz nach der Geburt, den Agglutinationsgehalt der Milch sogar weit höher als den des Serums; was ihn zu der Bemerkung veranlasst,

dass die Brustdrüse möglicherweise bei der Bildung von Agglutininen mit in Betracht komme.

Ehe wir zum Schlusse die Agglutinationsmethoden erwähnen, müssen wir kurz der von vielen Autoren beobachteten Tatsache gedenken, dass frisch isolierte Typhuskulturen häufig weniger stark von Kranken- und hochwertigen Immunsera agglutiniert werden, als lang gezüchtete Laboratoriumsstämme. Diese Tatsache fällt für die Zuverlässigkeit der Agglutinationsprobe naturgemäss beeinträchtigend ins Gewicht. Nach den Arbeiten von Ransom und Kitashima (406), Sacquépée (445), P. Th. Müller (352, 353), Eisenberg (142) scheint man neben anderen Gründen eine Anpassung bzw. einen Empfindlichkeitsverlust der Bakterien gegenüber Agglutininen bei längerem Kontakt mit ihnen, wie er ja während ihres Verweilens im kranken Körper besteht, annehmen zu müssen. Die Agglutininbildung ist nun nicht in jedem Typhusfall gleich hoch, die mit den Ausscheidungen der Kranken in die Aussenwelt gelangenden Keime bleiben auch verschieden lange in Berührung mit den Agglutininen des Körpers; aus diesen Verhältnissen wäre eine gewisse Ungleichmässigkeit in der „Immunisierung“ der gewonnenen Stämme schon zu erklären.

Unter den beiden Methoden zur Bestimmung der Agglutinationshöhe eines Serums sucht die makroskopische die mikroskopische mehr und mehr zu verdrängen. Ob mit Recht ist zweifelhaft. Bei Beherrschung der Technik ist die eine schliesslich so bequem wie die andere. Die mikroskopische Agglutination, wie sie namentlich von Stern (488) ausgebildet ist, hat den Vorzug, feinere Unterschiede schärfer erkennen zu lassen und wesentlich geringere Serumengen zu benötigen. Doch schwankt der Massstab dafür, was man positiven Ausfall nennt, bei ihr etwas mehr als bei der makroskopischen. Auch ist bei letzterer die Diagnosestellung rascher und bequemer möglich. In der Praxis wird man daher in der Wahl der Methode den jeweiligen Umständen Rechnung tragen müssen. Es erübrigt sich wohl, auf die Einzelheiten bei Anstellung der Probe, der Blutentnahme usw. hier einzugehen. Als interessant sei nur eine von Asakawa (7) angegebene „raschere“ Prüfung erwähnt. Er taucht die Mischung des Serums mit der Typhusbouillonkultur in eine Kältemischung von Eis und Salz. Nach völligem Gefrieren lässt er sie langsam wieder auftauen. „In diesem Moment sieht man schon deutliche Agglutination, falls sie überhaupt eintritt.“ Kirstein (266) spricht sich wenig ermutigend darüber aus. E. Weil (538) erklärt als Temperaturoptimum für die Agglutination 50—55° C. Nachprüfungen darüber stehen noch aus.

Auf das neuerdings von Ficker (154) angegebene „Typhusdiagnostikum“ hinzuweisen will ich nicht unterlassen. Es umgeht, was

für die Verbreitung der Widalschen Reaktion in der ärztlichen Praxis ungemein wichtig ist, das Arbeiten mit lebenden Typhuserregern. Schon Landsteiner (301), Foerster (165), Pröscher (401) u. a. arbeiteten mit abgetöteten Kulturen. Ficker aber erst gab ein haltbares Reagens einheitlichen Ursprungs an. Nachprüfungen von J. Meyer (348), Ehrsam (139), Gramann (191) u. a. ergaben, dass das Fickersche Diagnostikum mit Blutserum von Typhus- und Nichttyphuskranken, von Lebenden und Leichen, von Menschen und Tieren stets den gleichen Ausfall gab, wie die bisher geübte Art der Widalschen Probe. Auch Meyer (348) sagt sehr bemerkenswert, der Umstand, dass stets nur totes Material (desselben Stammes) zu der Reaktion verwandt werde, bedinge den Vorteil, dass die bei lebenden Kulturen verschiedenen Stammes und verschiedener Virulenz bekannten Ungleichheiten im Ausfall der Probe vermieden werden. Dieselben Vorteile muss man dem jüngst von Rolly (433) mitgeteilten Typhusdiagnostikum zusprechen; darüber hinaus noch den, dass es zur mikroskopischen Agglutination verwandt werden kann, weil in ihm, im Gegensatz zu Fickers Flüssigkeit, die Bazillenleiber erhalten sind.

Kleine brauchbare Verbesserungen für das Fickersche Diagnostikum sind mehrfach vorgeschlagen worden [Blum (42), Clamann (99), Walter (533) u. a. m.], doch darf ich mich in diese rein technischen Fragen nicht mehr verlieren. Der Wunsch nach einem Paratyphusdiagnostikum, das namentlich auch in den differentialdiagnostisch zweifelhaften Fällen herangezogen werden könnte, ist schon von mehreren Seiten geäußert worden [Kühn (293), Lion (316) u. a.].

2. Über die Ätiologie und pathologische Anatomie des Keuchhustens.

Von

G. Jochmann, Breslau.

Literatur.

1. Affanassieff, Über die Ätiologie und klinische Bakteriologie des Keuchhustens. St. Petersburger med. Wochenschr. 1887. Nr. 39—42.
2. De Amicis e Pacchioni, Sulla leukozitosa della pertossi. Clinica. med. ital. 1899. Nr. 1.
3. Albers, zitiert nach Sticker, G., Der Keuchhusten in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie.
4. Arnheim, G., Beitrag zur Bakteriologie des Keuchhustens. Berlin. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 32.
5. Derselbe, Berlin. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 29.
6. Derselbe, Über die pathologische Anatomie des Keuchhustens und das Vorkommen der Keuchhustenbazillen in den Organen. Virchows Archiv. 1903.
7. Auerbach, M., Über den Befund von Influenzabazillen in Tonsillen und Larynx. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 47. 1904.
8. Autenrieth, Versuche für die praktische Heilkunde aus der klinischen Anstalt zu Tübingen. Bd. 1. 1807.
9. Bara, F. O., Contribution à l'étude de la coqueluche. Thèse, Paris 1877.
10. Barlow and Broadbent, The Lancet. May 1886.
11. Beau, Gazette des Hôpitaux. 1861.
12. Behla, Zur Ätiologie der Tussis convulsiva. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Bd. 24.
13. Biermer, A., Krankheiten der Bronchien und des Lungenparenchyms. Virchows Handbuch 1865.
14. Birch-Hirschfeld, Zentralzeitung für Kinderheilkunde. 1879.
15. Broussais, Annales de la médec. physiol. 1824.
16. Burger, Berliner klin. Wochenschr. 1883.
17. Buttermilch, Über den Erreger des Keuchhustens. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 17.
18. Cavasse, A., Sur la coqueluche. Paris 1899.

19. Czaplewski, E. und Hensel, R., Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 37.
20. Dieselben, Zentralbl. f. Bakt. 1897. 22. Bd. Nr. 22—25.
21. Czaplewski, E., Zur Frage der bei Keuchhusten beschriebenen Polbakterien. Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 24. Nr. 28.
22. Derselbe, Zur Bakteriologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakter. 1899. Bd. 26 Nr. 7—8. (Erwiderung an Ritter und Buttermilch.)
23. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 27. Erwiderung an Buttermilch.
24. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 14. Erwiderung an Spengler.
25. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 19. Erwiderung an Vincenzi.
26. Cohn, Michael und Neumann, Zur Bakteriologie des Keuchhustensputums. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 17. 1894.
27. Constant, zitiert nach Steffen, Tussis convulsiva in v. Ziemssens Handbuch.
28. Copland, Enzyklopäd. Wörterbuch der prakt. Mediz. Deutsch v. M. Kalisch. Berlin 1842.
29. Deichler, Über parasitäre Protozoen im Keuchhusten-Auswurf. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie 1886. Bd. XLIII u. 1889 XLVII.
30. Desruelles, Traité de la coqueluche. Paris 1827.
31. Dotti, G., Beitrag zur Ätiologie der Pertussis. La Pediatria. 1898.
32. Elmassian, Note sur un bacille des voies respiratoires et se rapports avec le bacille de Pfeiffer. Annales de l'Institut Pasteur. 1899.
33. Frank, Jos., Prax. medic. univers. praecepta. Lipsiae 1823.
34. Friedleben, Beiträge zur Lehre vom Keuchhusten der Kinder. Arch. f. physiol. Heilk. Bd. 12. 1853.
35. v. Genser, Zur Pathologie u. Therapie des Keuchhustens. Wien. med. Wochenschr. 1888. Nr. 18—24.
36. Gendrin, Gazette médic. de Paris 1850.
37. Grassberger, R., Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Bd. 25.
38. Guéneau de Mussy, Etudes cliniques sur la coqueluche. Union médicale. 1875.
39. Hagenbach, E., Keuchhusten in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. Tübingen 1877.
40. Derselbe, Kongress für innere Medizin. 1887.
41. Haushalter, Trois cas d'infection par le staphylocoque doré dans le cour de la coqueluche. Archiv de méd. expériment. 1890. Nr. 5.
42. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1899.
43. Henke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XII. 1874.
44. Herff, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1886.
45. Hufeland, Bemerkungen über die natürlichen und geimpften Blattern. Berlin 1793.
46. Jahn, Friedrich, Über den Keuchhusten. Diss. Rudolstadt 1805.
47. Jansen, Klinische Beiträge zur Kenntnis und Heilung des Keuchhustens. Diss. Bonn 1868.
48. Jehle, L., Über die Rolle der Influenza als Mischinfektion bei den exanthematischen Erkrankungen und das Vorkommen von Influenzabazillen im Blut. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XXII. 1901. Heft 5.
49. Jochmann, Georg u. Krause, Paul, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. XXXVI. Bd. 1901.
50. Dieselben, Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 22. 1902. Nr. 1. (Erwiderung an Vincenzi.)
51. Jochmann, Georg, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakteriologie. XXX. 1901. (Erwiderung an Spengler.)
52. Derselbe, Über das fast konstante Vorkommen influenzaähnlicher Bazillen im Keuchhusten. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 44. Bd. 1903.

53. Jochmann, G. u. Moltrecht, 20 Fälle von Bronchopneumonie bei Keuchhustenkindern, hervorgerufen durch ein influenzaähnliches Stäbchen: *Bacillus pertussis* Eppendorf. *Zentralbl. f. Bakteriologie*. XXXIV. Bd. 1903. Nr. 1.
54. Jochmann, G., Bakteriologische u. anatomische Studien bei Scharlach mit besonderer Berücksichtigung der Blutuntersuchung. *Deutsch. Archiv f. klin. Medizin*. Bd. LXXVIII.
55. Jochmann, G. u. Moltrecht, Über seltenere Erkrankungsformen der Bronchien nach Masern u. Keuchhusten. *Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie usw.* Bd. 36. 1904.
56. Jundell, *Hygiea* 1901.
57. Kerschensteiner, *Deutsch. Archiv f. klin. Med.* 1902.
58. Koplik, H., The bacteriology of pertussis. *British med. Journ.* 1897.
59. Derselbe, The bacteriology of pertussis. *The Johns Hopkins Hospital. Bulletin* 1898. Nr. 85.
60. Derselbe, Die Bakteriologie des Keuchhustens. *Zentralbl. f. Bakteriologie* 1897. Bd. 22.
61. Kretz, *Wiener klin. Wochenschr.* 1897. Nr. 40.
62. Krukenberg, *Jahrbuch der ambulatorischen Klinik in Halle* 1824. Bd. I. S. 288.
63. Kurloff, Keuchhusten-Parasiten. *Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk.* Bd. 19. Nr. 14 u. 15.
64. Lehnen, Über den Keuchhusten u. seine Behandlung mit Bromkalium. *Bonn* 1883.
65. Leiner, Karl, Über Influenza als Mischinfektion bei Diphtherie. *Wiener klin. Wochenschr.* 1901. Nr. 41.
66. Letzerich, L., Zur Kenntnis des Keuchhustens. *Virchows Archiv* 1870. Bd. 49, 57 u. 60.
67. Leuriaux, C., L'agent pathogène de la coqueluche et la sérothérapie de cette affection. *La semaine médicale*. 1902. Nr. 29.
68. Liebscher, *Prager med. Wochenschr.* 1903. Nr. 21.
69. Linné, zitiert bei Vogel, *Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin*. 1887.
70. Luzzatto, Zur Ätiologie des Keuchhustens. *Zentralbl. f. Bakteriologie*. 1900. Bd. XXVII. Nr. 24.
71. Manicatide, M., Über Ätiologie und Serothérapie des Keuchhustens. *Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh.* Bd. 45, 1903. S. 469.
72. Mehlhose, *Schmidts Jahrbücher*. Bd. 24.
73. Mircoli, *Arch. pour le science méd.* XIV. Nr. 4.
74. Meunier, H., Die Leukocytose beim Keuchhusten. *Archiv de médecine des enfants*. 1898. Bd. 1.
75. Derselbe, Dix cas de bronchopneumonies infantiles dues au bacille de Pfeiffer. *Arch. génér. de méd.* 1897.
76. Mettenheimer, *Jahrbuch f. Kinderheilk.* Bd. 32. 1891.
77. Meyer-Hüni, *Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte*. 1873 u. 1876.
78. Derselbe, *Zeitschr. f. klinische Medizin*. Bd. I.
79. Monkorvo et Aronja, De la nature de la coqueluche. *Rio de Janeiro* 1883.
80. Neisser, M., Über die Symbiose des Influenzabacillus. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. Nr. 26.
81. Derselbe, Die Staphylokokken im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann.
82. Neumann, L., Untersuchungen über die Viskosität des Sputums in ihren Beziehungen zum Husten, insbesondere zur Pertussis. *Inaug.-Diss. Stuttgart* 1902 und *Arch. f. Kinderheilk.* XXV.
83. Neurath, R., Veränderungen am Zentralnervensystem beim Keuchhusten. *Wiener klin. Wochenschr.* 1903. Nr. 46.
84. Derselbe, Die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens. *Leipzig-Wien. Franz Deuticke*. 1904.

85. Nothnagel, Zur Lehre vom Husten. Virchows Archiv. XLIV.
86. Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 21.
87. Pfeiffer, R., Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. XIII. 1893.
88. Poulet, *Compt. rendu de l'Acad. des scienc.* du 5 août 1867.
89. Rahner, R., Zur Epidemiologie u. Ätiologie des Keuchhustens. Archiv f. Hygiene. Bd. XL.
90. Rehn, Wiener klin. Wochenschr. 1866 u. 1867.
91. Reyher, Paul, Zur Ätiologie u. Pathogenese des Keuchhustens. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 58. S. 605.
92. Ritter, J., Die Ätiologie des Keuchhustens. Berliner klin. Wochenschr. 1892. Nr. 50. Berliner klin. Wochenschr. 1896 Nr. 47/48.
93. Romberg, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 3. Aufl. 1853—1855.
94. Rosen v. Rosenstein, Anweisung zur Kenntnis u. Kur der Kinderkrankheiten. Aus dem Schwedischen von Murray. 4. Ausgabe. Göttingen 1781.
95. Rosenthal, Thèse de Paris. 1901.
96. Rossbach, Berliner klin. Wochenschr. 1880.
97. Derselbe, Allgem. med. Zentralzeitung 1880.
98. Schmidt, Die Krankheiten der oberen Luftwege. Berlin 1894.
99. Schmelz, Th., Schmidts Jahrbücher. Bd. 135. 1867.
100. Spengler, C., Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 52.
101. Derselbe, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 29. Nr. 18. Erwiderung an Jochmann.
102. Derselbe, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 30. Nr. 7.
103. Sticker, G., Der Keuchhusten, in Nothnagels spezieller Pathologie u. Therapie. Wien 1896. A. Hölder.
104. Süßwein, J., Die Influenza bei Masern. Wien. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 47.
105. Szemetschenko, Zur Frage der Keuchhustenbakterien. Petersburger med. Wochenschrift 1888. Nr. 23.
106. Tschamer, Zur Pathogenese des Keuchhustens. Jahrbuch f. Kinderheilkunde. 1876. Bd. 10.
107. Ucke, A., Zur Frage nach dem Erreger des Keuchhustens. St. Petersburger med. Wochenschr. 1900. Nr. 12.
108. Vincenzi, Zur Ätiologie des Tussis convulsiva. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 40.
109. Derselbe, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXXI. Nr. 7.
110. Wagner, H., New York med. Journal 1898. 8. Okt.
111. Weill, E. et Péhu, M., Prophylaxie et traitement de la coqueluche. La semaine médicale. 1901. Nr. 49.
112. Wendt, Recent views regarding the pathology and treatment of pertussis. Bost. med. News. 1888. Nr. 12.
113. Zuehlke, O., Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Münchner med. Wochenschr. 1898. Nr. 23.
114. Derselbe, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1898. Nr. 20/21.

Der Keuchhusten ist eine kontagiöse Infektionskrankheit. Dieser Satz bedarf wohl heute kaum noch des Beweises. Viele einwandfreie Fälle der nachgewiesenen Ansteckung von Person zu Person durch einzelne Keuchhusten-Kranke, das epidemische Auftreten und die Möglichkeit beim Entstehen von Epidemien in vorher nicht befallenen Gegenden

die Quelle der Einschleppung deutlich nachzuweisen, sprechen dafür zur Genüge. Ohne auf die vielen dahinzielenden Literatur-Angaben älteren Datums einzugehen, wie sie z. B. Hagenbach (39) in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten und Sticker (103) in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie bieten, sei als ein Beispiel aus neuerer Zeit die Angabe Rahners (89) erwähnt, der über eine Keuchhusten-Epidemie im Untermünstertal bei Freiburg i. Br. berichtet, bei welcher die Einschleppung durch einen aus Freiburg stammenden Fall erwiesen war. Eine völlige Einigung über die Art des Keuchhusten-Erregers ist bisher trotz des heissen Bemühens zahlreicher Untersucher noch nicht erzielt. Immerhin haben die Forschungen der letzten Jahre doch Ergebnisse gezeitigt, die geeignet sind, die Frage der Ätiologie des Keuchhustens ihrer Lösung näher zu bringen, ja z. T. vielleicht schon die Lösung der Frage enthalten, wenn auch der vornehmste Beweis der Spezifität des gefundenen Keimes, die Fähigkeit Keuchhusten zu erzeugen, wegen der Unmöglichkeit die Krankheit auf Tiere zu übertragen noch aussteht.

Pathologische Anatomie.

Bevor wir nun auf die Bakteriologie des Keuchhustens näher eingehen, wollen wir zuerst untersuchen, ob die pathologische Anatomie uns vielleicht einige Aufklärung über das Wesen des Leidens zu verschaffen vermag und ob wir für die Ätiologie der Pertussis daraus einzelne Anhaltspunkte gewinnen. Die Hauptfrage, die wir uns vorlegen müssen, ist die: Gibt es eigentlich überhaupt pathologische anatomische Veränderungen beim Keuchhusten, die als spezifisch anzusehen sind, oder sind nicht vielmehr die an der Leiche erhobenen Befunde, sowie die intra vitam vermittelt der Laryngoskopie gemachten Beobachtungen als Komplikationen zu betrachten ohne jede Bedeutung für die Pathogenese der Krankheit? Wollte man zur Beantwortung dieser Frage die gesamte Literatur heranziehen, die seit Anfang des vorigen Jahrhunderts darüber existiert, so würden wir daraus eine Unzahl sich widersprechender Anschauungen ersehen, die zu einer definitiven Einigung noch heute nicht geführt haben. Es gilt darum nur das Wichtigste aus dieser Unsumme von Literatur herauszuholen.

Man kann die vielen Theorien der Autoren mit Sticker zuletzt auf drei Behauptungen zurückführen, die am besten zu vereinigen sind: Der Keuchhusten ist seiner äusseren Ursache nach eine Infektionskrankheit. Er ist ein Laryngotrachealkatarrh mit Hinsicht auf die anatomische Lokalisation der augenfälligsten von ihm hervorgerufenen Störungen; er ist eine Nervenaffektion durch das hervorstechendste Symptom auf der Höhe des Leidens.

Jeder einzelne dieser Punkte ist mannigfach bestritten und verteidigt worden. Dass er eine Infektionskrankheit ist, darüber besteht heute bei der Mehrzahl der Autoren kein Zweifel mehr, wie oben schon angedeutet wurde. Ist nun aber der Keuchhusten eine lokale, auf die Schleimhäute der oberen Luftwege beschränkte infektiöse Erkrankung oder er ist eine infektiöse Allgemeinerkrankung, die erst zu dieser Lokalisation führt? Gegen die Annahme einer Allgemeininfektion spricht das Fehlen einer Milzvergrösserung, jedoch ist die Frage nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Dass der Keuchhusten-Anfall mit einer Nervenkrankung zusammenhänge, hat zuerst Hufeland (45) und nach ihm Romberg (93) aus den Begleitsymptomen, der Aura, den Konvulsionen, dem Ergriffenwerden sekretorischer Funktionen usw. geschlossen.

Für und wider diese Auffassung sind mancherlei anatomische Befunde herangezogen worden.

Jahn (46), Authenrieth (8) wollten eine Entzündung des Vagus, des den Husten auslösenden Nerven, bei Sektionen gesehen haben, jedoch konnte Albers (3) diese Behauptung nach Untersuchung von 47 Fällen nicht bestätigen, ebensowenig Krukenberg (62), Constant (27) u. a. Romberg, Friedleben (34), Guéneau de Mussy (38) traten für eine indirekte Reizung des Vagus infolge der Kompression durch vergrösserte benachbarte Bronchialdrüsen ein. F. O. Bara (9) und Dolan konnten jedoch die Konstanz des Vorkommens solcher Drüsenschwellungen nicht konstatieren. Auch neuere Untersucher Arnheim (6), Jochmann und Moltrecht (53) erwähnen nichts von auffallend hypertrophischen Bronchialdrüsen. Man findet nach meinen Erfahrungen meist eine geringe Hypertrophie der Trachealdrüsen und der Drüsen am Lungenhilus, aber nie so hochgradig, dass dadurch eine Vaguskompression erfolgen könnte.

Eine entzündliche Reizung der Medulla oblongata und der Häute derselben sah Copland, Pidduck fand Hyperämie am Ursprung des Vagus und der anderen Respirationsnerven. Bestätigung fanden diese Befunde durch spätere Untersuchungen nicht.

Die Veränderungen, die Neurath (83) am Zentralnervensystem beim Keuchhusten fand, waren wohl durchgehends der Ausdruck besonderer Komplikationen. Er sah makroskopisch häufig Meningeal-Ödem, Hyperämie der Meningen und Gefässinjektion. Mikroskopisch konstatierte er in einer grossen Zahl von Fällen eine Verdickung der Pia, eine Durchsetzung des Piagewebes mit Rundzellen, ferner von grösseren und kleineren Blutergüssen. In den Rindenpartien der untersuchten Hemisphärenregionen sah er Erweiterung der Lymphräume, Blutergüsse,

Hyperämie und Rundzellenanhäufungen längs der Gefässe. Alle diese Veränderungen fand er gerade bei jenen Fällen, die mit ausgesprochen nervösen Symptomen, Konvulsionen, Hirndruckerscheinungen, Somnolenz usw. einhergingen.

In einer ausführlicheren, erst kürzlich erschienenen Monographie über die „nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens“ stellte Neurath (84) fest, dass in der Literatur eine grosse Reihe verschiedener anatomischer Veränderungen des Zentralnervensystems beim Keuchhusten beschrieben sind, die jedoch ein konstantes Parallelgehen zwischen klinischem Bild und anatomischem Befund nicht ergeben. So sind meningeale und zerebrale Blutungen, Meningitiden, Erweichungen, Encephalitiden, ferner Zirkulationsstörungen (Hyperämie und Ödem), manchmal auch normale Befunde aufgeführt worden, die mikroskopische Untersuchung war jedoch meist ungenügend. Neurath selbst hat an 25 Sektionen makroskopische und mikroskopische Untersuchungen anstellen können. Er gewann die Anschauung, dass in entzündlichen Meningealveränderungen von der in seiner früheren Arbeit beschriebenen und oben erwähnten Art die Ursache meningealer oder zerebraler Symptome im Verlauf des Keuchhustens zu suchen sei. Was speziell die Gehirnhämorrhagien betrifft, so warnt er vor der Überschätzung der Rolle, die der gesteigerte Blutdruck auf der Höhe des Anfalls dabei spielt, er meint vielmehr, dass eine toxische Gefässwandalteration durch das Pertussis-Virus aber auch durch konkomittierende Erkrankungen wie Masern, Tuberkulose usw. herbeigeführt werden könne.

Wenden wir uns nun zu denjenigen Beobachtern, die in der Schleimhaut der oberen Luftwege den Hauptsitz des Keuchhustens sehen.

Broussais (15) erklärte den Keuchhusten für eine Bronchitis mit besonderer Reizbarkeit der entzündeten Schleimhaut. Desruelles (30) und Biermer (13) vertraten die Meinung, dass der Keuchhusten ein Katarrh der Atemwege sei, dessen Sekret eine merkwürdig gesteigerte Erregbarkeit der respiratorischen Bahnen des Vagus und Sympathicus bewirken. Diese Anschauung gewann eine Stütze durch die von Gendrin (36) und Beau (11) eingeführte Anwendung des Laryngoskops an Keuchhustenkranken. Herff (44) sah an sich selbst von den Choanen bis zur Bifurkation einen leichten Katarrh der Schleimhaut. Am auffallendsten zeigten sich die entzündlichen Erscheinungen in der Regio interarytaenoidea sowie an den unteren Flächen des Kehldeckels. Auch Rehn (90) und Meyer-Hüni (77) stellten bei ihren Untersuchungen einen Katarrh der Larynx- und Tracheal-Schleimhaut fest. Störk jedoch und Rosenbach leugneten jede Veränderung des laryngoskopischen Bildes bei Keuchhustenkindern und A. Schmidt (98) be-

tonte ebenfalls, dass man in manchen Fällen bei Keuchhustenkranken kaum eine Rötung sieht. Auf der Höhe der Krankheit sah er in vielen Fällen die ganze Schleimhaut der oberen Luftwege gerötet, aber in derselben Weise wie etwa bei jedem akuten Katarrh. Aber auch diejenigen, welche entzündliche Veränderungen am Larynx als auslösende Momente des Keuchhustens betrachten, sind nicht einig über den Sitz derselben. Während Gendrin und Meyer-Hüni dieselben oberhalb der Stimmbänder sahen, konstatierte sie Rehn unterhalb der Stimmbänder und Herff und R. Meyer verlegten sie zwischen die Stimmbänder in die *Regio respiratoria*. Ritter (92) fand nur das unterste Drittel der Luftröhre stark gerötet.

In neuerer Zeit hat u. a. Arnheim (5, 6) an der Hand von acht Sektionsfällen Beziehungen zwischen anatomischen Veränderungen und dem klinischen Bilde des Keuchhustens aufzufinden versucht und die Theorien von der Pathogenese des Keuchhustens um eine neue vermehrt. Er stellte in sieben Fällen einen ausgedehnten Katarrh der Trachea und der Bronchien fest. Die Schleimhaut zeigte sich gerötet und geschwollen und war an manchen Stellen der Trachea von Hämorrhagien durchsetzt. In der Trachea hatte er diesen Befund meist einige Zentimeter unterhalb der Stimmbänder. Arnheim legt grossen Wert auf die Konstatierung der Tatsache, dass diese Veränderungen die Hinterwand der Trachea zu bevorzugen scheinen. Er fand im mikroskopischen Schnitt in der Schleimhaut der Trachea influenzaähnliche Stäbchen, auf deren Kulturmerkmale er nicht näher eingeht. Ihr Sitz war zwar nicht absolut an die Hinterwand gebunden, jedoch schien auch hier eine Bevorzugung derselben obzuwalten.

Arnheim stellt sich das Zustandekommen des Keuchhusten-Anfalles so vor, dass der mechanische Reiz der in der Schleimhaut der Luftwege eingelagerten Bakterien-Kolonieen den Anfall auslöst, da sie vorwiegend in der Gegend gefunden würden, welche den bekannten Hustenstellen entsprechen (Hinterwand der Trachea, Bifurkation und Bronchien). Ferner wird nach Arnheim durch den entzündlichen Prozess bei dem Reichtum der Luftwege an sensiblen Nervenfasern eine ausserordentliche Hyperämie der Schleimhaut bedingt. Schliesslich sei die Erhöhung der Reflexerregbarkeit bei Kindern und der Einfluss der Psyche bei ihnen bekanntlich sehr beträchtlich, so dass auch diesem Faktor bei der Auslösung des charakteristischen Hustens ohne Zweifel grosse Bedeutung zukomme. Dem Einwand warum nicht auch andere die Luftwege betreffenden Erkrankungen wie z. B. einer Laryngitis, Bronchitis usw. derartige Hustenanfälle auslösen, begegnet Arnheim damit, dass bei den letztgenannten Erkrankungen jene Momente fortfallen, die für den Keuchhusten besonders charakteristisch sind,

nämlich 1. ausgedehnte Epitheldesquamation, 2. Invasion grösserer Bakterien-Kolonien in die Schleimhaut, 3. Absonderung eines ausserordentlich zähen Sekrets.

Nach meinen Beobachtungen an sehr vielen Lungen von Keuchhusten-, Masern- und Scharlach-Kindern (49, 53, 54, 55) ist die reichliche Epitheldesquamation in Trachea, Bronchien und lobulären Herden keineswegs etwas für Keuchhusten charakteristisches, sondern kommt ebenso bei der Masernpneumonie und den Bronchopneumonien im Verlauf anderer Infektionskrankheiten vor. Ob das Eindringen influenza-ähnlicher Bakterienkolonien in die Schleimhaut und ihre Lokalisation an den hinteren Teilen der Trachea als auslösendes Moment gelten kann, muss ich dahingestellt sein lassen. Auch ich habe bei der Untersuchung von 25 Keuchhusten-Lungen das Eindringen der influenzaähnlichen Bakterien in die Schleimhaut von Trachea und Bronchien konstatiert, eine besondere Bevorzugung der von Arnheim angegebenen Stellen habe ich nicht beobachten können, aber auch bei Masernpneumonie kann man ein solches Eindringen von Bazillen in die Schleimhaut feststellen. Bezüglich der von Arnheim in den Vordergrund gestellten Lokalisation der Keuchhustenbakterien in der Schleimhaut und deren Beziehung zu den Hustenstellen möchte ich nur bemerken, dass die Meinungen über die spezifische Hustenstelle geteilt sind. Während R. Meyer die *Regio arytaenoidea* als einzigen Hustenpunkt bezeichnet, lehrte Nothnagel, die Hauptaufnahmestellen des Hustenreizes seien die Schleimhaut der *Regio interarytaenoidea* und der Bifurkation der Trachea.

Dass die Absonderung eines zähen Sekretes allein oder im Verein mit den von Arnheim aufgeführten Momenten den Keuchhusten-Anfall herbeiführt, glaube ich nicht.

Neumann (82) hat bekanntlich den Keuchhusten-Anfall aus den im Verlauf der Krankheit beobachteten Eigentümlichkeiten des Sekretes der Schleimhaut der oberen Luftwege herzuleiten versucht. Die durch die niedrige Viskosität bedingte grössere Beweglichkeit der Sputum-Säule und die Zunahme des Volumens der letzteren ist nach Neumanns Anschauung das auslösende Moment des Keuchhustens. Hatte er nämlich bei schweren Fällen Sputa von niederem Viskositäts-Grad beobachtet, so ging umgekehrt das Stadium decrementi mit einem Zäherwerden des Sputums und einer Vermehrung der Viskosität einher.

Arnheim erklärt diesen Unterschied in der Viskosität durch die Wirksamkeit von Bakterien. Anfänglich wird seiner Ansicht nach durch Einnisten von Bakterien in die Schleimhaut diese nur in einen Reizzustand versetzt. Der sezernierte Schleim ist nur spärlich, wenig viskös. Erst später träte dann eine reichliche Entzündung der Schleimhaut der Luftwege ein, an der die Schleimdrüsen gleichfalls partizipieren und

auf die sie mit reichlicher Sekretion antworten. Die Einwirkung von Eiter-Erregern, die eine vermehrte Chemotaxis und Leukocytose zur Folge habe, mache wahrscheinlich das Sekret viskös.

Nach meinen Erfahrungen ist der Gehalt des Keuchhusten-Sputums an Eiter-Erregern absolut nicht unterschieden von dem anderer z. B. bronchitischer Sputa, es ist mir daher unverständlich, warum sie gerade das Keuchhusten-Sputum besonders viskös und zäh machen sollen.

Ich kann mich demnach nicht auf den Standpunkt von Arnheim stellen, der in dem rein mechanischen Reiz der in der Schleimhaut der Luftwege eingelagerten Bakterien, zusammen mit dem Vorkommen reichlicher Epitheldesquamation und zähen Sekretes die wesentlichsten auslösenden Momente des Keuchhustens sieht. Meiner Ansicht nach hat die Henochsche (42) Auffassung mehr Wahrscheinlichkeit für sich, die Auffassung nämlich, dass ausser dem Katarrh noch etwas anderes und zwar ein nervöses Element in Betracht kommt, das dem Anfall das charakteristische Gepräge gibt und sich durch die Aura, das Erbrechen, durch die eigentümlichen expiratorischen Stösse, die Apnoë und den giemenden Ton des Spasmus glottidis bekundet. Ob hier eine durch den Vagus vermittelte erhöhte reflektorische Reizbarkeit der Medulla oblongata die Schuld trägt und auf welche Weise das spezifische Contagium einen solchen Einfluss auf das Zentralnervensystem ausübt ist — so führt Henoch aus — eine bis jetzt ungelöste Frage.

Arnheim (5) ist der Meinung diese „nervöse Theorie“ Henochs durch seine Experimente ad absurdum geführt zu haben.

Da seiner Ansicht nach nur toxische Einflüsse jene nervösen Reflexerscheinungen auslösen könnten, so meinte er durch den Nachweis des Mangels einer toxischen Substanz im Keuchhusten-Sputum auch die Unrichtigkeit der Henochschen Theorie erwiesen zu haben. Diesen Nachweis glaubte er erbracht zu haben dadurch, dass die Injektion von Keuchhusten-Auswurf in die Körperhöhle und Lunge von Meerschweinchen keinerlei nervöse Wirkung auslöste. Ich glaube nicht, dass man aus solchen Versuchen für den Menschen gültige Folgerungen ableiten darf. Man kann z. B. ganz erhebliche Mengen von Influenzabazillen wirkungslos Tieren intraperitoneal und sogar intrapulmonal injizieren, ohne dass daraus auf die Ungiftigkeit dieser Bakterien zu schliessen wäre. Ich halte deshalb an der Henochschen Anschauung fest, dass ein nervöser Faktor beim Zustandekommen des Keuchhusten-Anfalls mit im Spiele ist und stelle mir vor, dass die Anwesenheit der spezifischen Keime eine starke Reizbarkeit der Schleimhaut der oberen Luftwege verursacht, teils auf toxischem Wege, teils rein mechanisch, so dass durch die leichtesten Reize ein Husten-Anfall aus-

gelöst wird, der durch die Schädigung centipetaler Nervelemente also vermutlich des Vagus sein charakteristisches Gepräge erhält.

Die Lungenveränderungen, die bei Keuchhustenkindern gefunden werden sind wohl stets als Komplikationen aufzufassen. Emphysem namentlich der Randpartieen der Lungen wird häufig beobachtet. Seltener ist die Ruptur einzelner ausgedehnter Lungenalveolen mit nachfolgendem interlobulären Emphysem oder gar Pneumothorax. Gelegentlich kommt es bei sehr lange dauernder Bronchitis zu Bronchiektasen-Bildung. Einen sehr merkwürdigen derartigen Fall habe ich mit Moltrecht (55) zusammen beschrieben; hier war ausser der Erweiterung der Bronchien eine eigenartige Fibrinbildung innerhalb der Bronchioluswand aufgetreten, die zusammen mit peribronchitischen Infiltrationsbezirken eine eigentümlich wallartige Umrahmung der Bronchien darstellten.

Während die fibrinöse Pneumokokken-Pneumonie und Pleuritis verhältnismässig selten beobachtet werden, sind bronchopneumonische Herde der häufigste Befund bei der Autopsie von Keuchhustenkindern. Die Bronchopneumonien entsprechen nach Jochmann und Krause (49), Arnheim (6) und Jochmann und Moltrecht (53) makroskopisch und mikroskopisch im wesentlichen den von Pfeiffer bei Influenza beschriebenen Pneumonien. Nach meinen Beobachtungen war das Bild etwa folgendes: Makroskopisch graue oder gelblich graue, über die Schnittflächen leicht prominierende Herde von verschiedenster Grösse, derber Konsistenz und herabgesetztem Luftgehalt; wo eine Anzahl Herde konfluiert sind, grössere Infiltrationen von grauroter Farbe und stark herabgesetztem Luftgehalt mit glatter Schnittfläche. Wo die Herde bis an die Pleura heranreichen, zarte graue Auflagerungen auf derselben, wo das nicht der Fall ist, bleibt sie glatt und spiegelnd. Häufig sieht man reichliche Ekchymosen in der Pleura. Die Bronchien sind selbst in den erkrankten Lungenabschnitten z. T. intakt, meist dagegen mehr oder weniger hochgradig verändert. Oft findet man und zwar in einzelnen Fällen fast ausschliesslich eine teilweise oder völlige Desquamation des Epithels ohne tiefer greifende Veränderungen, an anderen Stellen eine Abhebung des Epithels durch Rundzelleninfiltration. In vorgeschrittenen Stadien geht dann diese Infiltration in die Tiefe der Bronchialwand, um endlich noch auf das peribronchiale Gewebe übergreifen, während letzteres bei weniger vorgeschrittener Affektion der Bronchialwand keine Zeichen einer Erkrankung oder nur verschiedene Grade der Hyperämie zeigt. Der Inhalt der Bronchien und der gleichartig erkrankten Bronchiolen ist meist ein eiteriger, seltener ein blutiger. Zwischen und in den Zellen des Bronchialinhaltes findet man massenhaft influenzaähnliche Stäbchen. Untersucht man systematisch

etappenweise den ganzen Bronchialbaum, so findet sich im Ausstrichpräparat des Schleimhautsekrets der Trachea und des Kehlkopfs ein Gemisch von Streptokokken, Lanceolatus und influenzaähnlichen Stäbchen und je weiter man nach abwärts in die feineren Verästelungen der Bronchien geht, desto mehr überwiegt das influenzaähnliche Stäbchen, bis es im Lungengewebe fast allein in Reinkultur angetroffen wird.

Die an einigen Stellen recht reichliche Durchsetzung des peribronchialen Gewebes mit Rundzellen lässt sich vielfach weit in die benachbarten Alveolarsepten hinein verfolgen, die hierdurch und durch die Erweiterung der Gefässe stellenweise eine sehr erhebliche Breite angenommen haben. Nähert man sich dem Zentrum der lobulären Herde, so kann man dort bisweilen einen Schwund der Alveolarsepten beobachten.

Die erweiterten Alveolen verhalten sich sehr different. Dem schon bei schwacher Vergrößerung erkennbaren Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie der Entwicklungsherde entspricht auch der Zellreichtum der Alveolen sowohl wie ihrer Septen. Während man in jenen an der Peripherie oft nur wenige Epithelien und im wesentlichen eine seröse Flüssigkeit vorfindet, sind die Alveolen je weiter nach dem Zentrum, um so dichter mit Eiterkörperchen gefüllt, bis schliesslich die mit gelblichem Exsudat vollgepfropften Alveolen mit ihren ebenfalls dicht infiltrierten Septen die Lungenstruktur kaum mehr erkennen lassen. Neben solchem vom Bilde der gewöhnlichen Bronchopneumonien kaum abweichenden Verhalten finden sich regelmässig in den untersuchten Lungen grössere und kleinere Bezirke, in denen der Alveolarinhalt völlig oder zum grössten Teile aus roten Blutkörperchen besteht. Letztere finden sich dann auch, wie erwähnt, in den zugehörigen Bronchien. Die hämorrhagischen Lungenabschnitte zeigen meist nur geringe entzündliche Veränderungen. Fibrin ist in den bronchopneumonischen Herden sehr spärlich vorhanden. In den Alveolen findet man im Schnitt vereinzelte influenzaähnliche Stäbchen, meist frei, mitunter in Zellen liegend.

Durch das Kulturverfahren werden in diesen Bronchopneumonien influenzaähnliche Stäbchen meist in enormen Mengen und oft in Reinkultur nachgewiesen, so dass ein Zweifel an ihrer ätiologischen Rolle bei dem Zustandekommen dieser Herde nicht aufkommen kann. Ich hebe das besonders hervor, da Arnheim erklärt, es müsse erst festgestellt werden, welche Rolle der Keuchhustenbacillus (er meint das influenzaähnliche Stäbchen) bei der Entstehung der im Verlauf der Pertussis auftretenden Pneumonien spielt, ob er als Erreger derselben aufgefasst werden soll oder nicht. Nach meinen Untersuchungen wird in der überwiegenden Mehrzahl der

Fälle (23 mal unter 25 Sektionen), die komplizierende Bronchopneumonie von einem influenzaähnlichen hämoglobinophilen Stäbchen hervorgerufen.

Eine Folge chronisch gewordener Bronchopneumonien ist in nicht seltenen Fällen die Dilatation des rechten Herzens und damit im Zusammenhange auch fettige Degeneration des Myokards. Henoch machte hierauf besonders aufmerksam und erklärte diese Erscheinung aus der anhaltenden venösen Stauung und den Widerständen im Lungenparenchym, die das Herz zu überwinden hat.

In sehr vereinzelt Fällen ist die Entstehung einer Nephritis während des Keuchhustens beobachtet worden. Ob hier der Erreger der Pertussis selbst dafür verantwortlich gemacht werden muss oder ob, wie Henoch vermutet, die venöse Stauung in Betracht kommt, die während der heftigen Hustenanfälle in allen Teilen, also auch in den Nieren Platz greift, ist noch nicht entschieden (42, 76).

Eine häufige Komplikation des Keuchhustens und deshalb ein nicht seltener Autopsiebefund ist die Tuberkulose und zwar besonders die der Lungen und der Bronchialdrüsen.

Erwähnen wir nun noch die häufigen Ekchymosen unter der Konjunktiva und Blutungen in der Haut des Gesichts, die durch den Druck der während der Anfälle eintretenden venösen Stauungen entstehen, ferner die weisslich-graue Erosion oder tiefere Ulzerationen des Zungenbändchens, die man bei sehr vielen Keuchhustenkindern findet und die ihren Grund haben in der während des Anfalles zustandekommenden Reibung des Bändchens an den unteren Schneidezähnen, so haben wir das Wichtigste hervorgehoben, was sich bei der Autopsie von Keuchhustenkindern findet.

Überblicken wir diese pathologisch-anatomischen Befunde, so müssen wir sagen, dass wir doch recht wenig Aufschluss über die Ätiologie der Pertussis daraus bekommen, denn was wir bei den Autopsien finden, das ist in der Regel als Folge oder Komplikation der Krankheit, nicht aber als unmittelbare Ursache derselben zu deuten. Im besten Falle können wir einzelnes als unterstützende oder auslösende Momente für das Zustandekommen des Keuchhustenanfalles betrachten, so die katarrhalischen Schleimhauterkrankungen der Trachea und Bronchien, so das Eindringen von influenzaähnlichen Stäbchen in die Schleimhaut. Aber solche Veränderungen findet man auch bei Sektionen von Kindern, die nicht im Verlaufe des Keuchhustens verstorben sind. Es muss also noch etwas anderes, nennen wir es Disposition, nennen wir es nervöses Moment oder nennen wir es ganz ehrlich etwas uns noch völlig unbekanntes hinzukommen, was dem Hustenanfall das echte charakteristische Gepräge des Keuchhusten-

paroxysmus verleiht. Die Lösung des Rätsels wird, meine ich, die pathologische Anatomie nicht bringen. Ich glaube, dass hier toxische Bakterieneinflüsse eine grosse Rolle spielen und dass die Bakteriologie in erster Linie berufen ist, uns Klarheit zu verschaffen.

Die Bakteriologie des Keuchhustens.

Seitdem Linné (69) die Anschauung aussprach, der Keuchhusten sei durch die Übertragung lebender Insekten hervorgerufen und seit Rosen von Rosenstein (94) schrieb: „Die wahre Ursache dieser Krankheit ist eine fremde Materie oder ein Samen, welcher das Vermögen besitzt, sich so wie das Pockengift zu vermehren und Kinder, die vorher nicht damit behaftet gewesen sind anzugreifen“, seitdem sind die widersprechendsten Mitteilungen über das Keuchhusten-Virus erfolgt.

Die Angaben, die bis in die 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts erfolgt sind, haben wegen des Mangels an einwandfreien Methoden nur noch einen historischen Wert.

So fand Poulet (88) in der Ausatemungsluft der Keuchhustenkranken die *Monas termo*, Jansen kleine Gebilde mit langen geisselartigen Fortsätzen und Letzerich (66) rostbraune Pilze, von denen er Kulturen auf Semmelmilchbrei machte und die er angeblich mit Erfolg auf die Trachea junger Hunde und Kaninchen übertrug. Die letztgenannte von Henke (43) bestätigte Angabe widerlegte Birch-Hirschfeld (14), indem er nachwies, dass dieselben Bakterien auch im Sputum von Bronchitis usw. vorhanden waren. Tschamer (106) fand angeblich nadelspitzgrosse Organismen, welche an der Stimmritze und abwärts in der Trachea ein Netzwerk von Sporen bildeten; er kultivierte sie auf Kartoffeln und Brot und machte wie er angibt, an sich selbst erfolgreiche Impfversuche.

Amöbenartige Gebilde sah im Keuchhusten-Sputum Deichler (29), der auf der Höhe der Krankheit konstant Protozoen fand und zwar gestreckte keulenartige Formen, das spitze Ende in einen cilienartigen Fortsatz ausgezogen, das abgerundete Ende mit amöboiden Fortsätzen versehen. Ähnliches berichtet Kurloff (63), dessen Keuchhusten-amöben lebhafte Eigenbewegung zeigten; auch Behla (12) fand ähnliche Gebilde. Eine Bestätigung fanden diese Angaben von späteren Untersuchern nicht, obgleich von einzelnen ganz besonderes Augenmerk darauf gerichtet wurde (Jochmann und Krause).

Über Kokkenbefunde im Keuchhusten-Sputum berichteten Monkorvo und Silva Aranja (79). Sie fanden in gelben Kügelchen des

Auswurfs Mikrokokken-Zoogloeahaufen; auch die Eiterkörperchen des Sputums fanden sie damit durchsetzt. Ähnliches sah Broadbent. Beide Angaben sind wegen des Mangels von Züchtungsversuchen ohne grössere Bedeutung. Ebenso wenig einwandfrei und zwar wegen der unzureichenden Methodik der Blutuntersuchung ist die Angabe von Haushalter (41), der aus dem der Fingerspitze entnommenen Blut dreier an Bronchopneumonie leidender Keuchhustenkinder den pyogenen Staphylococcus fand.

Wir kommen nun zu einer grossen Reihe von Beobachtern, deren Untersuchungsergebnisse bei aller Verschiedenheit der biologischen Eigenschaften der als Keuchhustenerreger angesprochenen Mikroorganismen doch etwas Gemeinsames haben. Um dieses einen gemeinsamen Punktes willen lohnt es sich, kurz das Wichtigste der verschiedenen Resultate nach verschiedenen Gesichtspunkten geordnet Revue passieren zu lassen. Am Schluss dieser orientierenden Übersicht wollen wir versuchen, das Gemeinsame herauszuschälen und eine kritische Sichtung vorzunehmen.

Nachdem Burger (16) bereits 1883 in den anfangs weisslichen, später gelblichen Flöckchen des Keuchhustensputums Stäbchen von verschiedener Grösse gesehen hatte, die kleineren von gestreckt ellipsoider Form, die grösseren mit einer mittleren Einschnürung versehen, teils regellos, teils in Reihen und Ketten liegend, beobachtete Affanassieff (1) im Jahre 1887 bei 10 Fällen in den während des Stadium convulsivum ausgeworfenen Schleim- und Eiterklümpchen kleine kurze schlanke Stäbchen.

(Affanassieff 1887.)

Im Sputum-Ausstrich: Kleine schlanke Kurzstäbchen von 0,6—2,2 m Länge, teils einzeln, teils zu zweien liegend, teils in Ketten oder kleinen Haufen, die nur bei starker Vergrösserung sichtbar sind.

Reinkultur: Lebhaft beweglich.

Wachstum auf hämoglobinhaltigen Nährböden nicht erwähnt.

Wachstum auf hämoglobinfreien Nährböden:

Auf Agar-Stichkultur: grauweisser Oberflächenbelag mit geringer Entwicklung des Stichkanals.

Gelatine: Nicht verflüssigend.

Kartoffel: Anfangs gelber, später brauner Rasen.

Resistenz: Endogene Sporenbildung.

Durch Injektion von Kulturen in die Luftröhre und in die Lunge junger Hunde und Kaninchen soll es in einzelnen Fällen geglückt sein Keuchhusten-ähnliche Zustände auszulösen. Es ist freilich notwendig, solchen Angaben mit einem gewissen Skeptizismus zu begegnen, da erfahrungsgemäss selbst das Einbringen von frischem Keuchhusten-Sputum in Kehlkopf und Lunge von Tieren niemals echten Pertussis auszulösen vermag (Ritter [92], Koplik [58] u. a.), trotz der gegen-

teiligen Ansicht von Lehnen (64), Mehlhose (72), Schmelz (99). Affanassieff hat seine Keime auch bei der Sektion an Keuchhusten verstorbener Kinder im Saft bronchopneumonischer Herde gefunden, sowie im Schleim der Luftröhre und der kleineren Bronchien. Er bezeichnete den Mikroorganismus als *Bacillus tussis convulsivae*.

Bestätigt wurden diese Angaben von Szemetschenko (105), Wendt (112), auch v. Genser (35) schloss sich denselben Anschauungen an.

Andere Untersucher haben Bazillen von gleichen biologischen Eigenschaften wie die Affanassieffschen nicht beobachtet.

Koplik (58) hielt seinen weiter unten zu besprechenden *Bacillus* zunächst für identisch mit dem von Affanassieff; als aber die Arbeiten Czaplewskis kamen, neigte er mehr zu der Ansicht, den *Bacillus* von Czaplewski und Hensel (20) gefunden zu haben.

Im Jahre 1892 berichtete Ritter (92), er habe in sehr zahlreichen Fällen im Keuchhusten-Sputum stets ausserordentlich kleine Mikroorganismen gesehen, die mit Hilfe der stärksten Vergrösserungen als Diplokokken erkannt wurden.

(Ritter 1892.)

Im Sputum-Ausstrich: Kleine nur mit Hilfe der stärksten Vergrösserung als Diplokokken erkennbare Gebilde. Bei Anwendung des Gramschen Verfahrens und überhaupt bei grösserer Hitzewirkung schrumpfen sie zusammen. In allen möglichen Anordnungen als kleine Häufchen, in geraden oder gewundenen Ketten, stets gepaart.

Reinkultur: Ganz ebenso verhalten sich die Diplokokken, wenn man sie den Original-Kolonien in frischen Reinkulturen entnimmt. Von je länger stehenden Kulturen die Präparate entnommen sind, desto deutlicher gehen sie gewisse Formveränderungen ein. Wir sehen dann die einzelnen Paare auseinanderweichen, anschwellen und schliesslich echte Semmelformen bilden, ein Zeichen, dass hier Teilungsprozesse vor sich gehen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf gewöhnlichem Agar: Sehr feine, völlig zirkumskripte und isolierte, opaleszierende, mattgraue, schon dem Aussehen nach sehr fest kohärente Körperchen. Schliesslich zusammenhängende Decke nach einigen Tagen.

Auf Bouillon: Kein Wachstum.

Auf Gelatine: Kein Wachstum.

Auf Kartoffel: Kein Wachstum.

Temperaturansprüche zwischen 36° und 38°. Unter 30° kein Wachstum.

Auch dieser als Keuchhustenerreger angesprochene Mikroorganismus fand keine allgemeine Anerkennung. Weder Michael Cohn und Neumann (26) noch Czaplewski und Hensel, noch andere, konnten die Ritterschen Befunde bestätigen. Nur Buttermilch (17), ein Schüler Ritters, teilte ähnliche Befunde mit, jedoch mit dem Unterschiede, dass der *Diplococcus* auch auf Bouillon gedieh und dass auch manch anderer Wesenszug erheblich modifiziert war. Buttermilch glaubte eine Bestätigung der Ritterschen Befunde in den An-

gaben Vincenzis (108) zu erblicken. Letzterer beschrieb 1898 einen *Coccobacillus* von folgenden Eigenschaften:

(Vincenzi 1898.)

Sputum-Ausstrich: Sehr grosse Anzahl ganz kleiner Bakterien von ovulärer Form, fast in Reinkultur.

Reinkultur: Kleines Kurzstäbchen, manchmal kettenartig angeordnet. Unbeweglich, sehr klein, so wie jenes der Influenza. Nach Gram entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Agar: Kleine, wie Luftbläschen aussehende Kolonien von unregelmässigem Detritus begrenzt. Jede Kolonie hat in der Mitte einen lichtbrechenden Punkt.

Auf Bouillon: Bei 37° nach 24 Stunden eine leichte diffuse Trübung. Nach 2 Tagen linsenartiges Sediment, Reaktion wird sauer. Nach 3 Tagen hört jedes Wachstum auf.

Auf Gelatine: Kein Wachstum.

Milch: Wird zur Gerinnung gebracht.

Lebensfähigkeit sehr kurz.

Nach dieser Beschreibung kann wohl von einer Identität zwischen dem Ritterschen Coccus und den Vincenzischen Stäbchen keine Rede sein.

Eine grosse Reihe von Nachprüfungen und Diskussionen zeitigten die Untersuchungen von Czaplewski und Hensel (19—25). Diese fanden in den frischen, unmittelbar nach dem Keuchhusten-Anfall aufgefangenen Auswurf durch Färbung mit Karbolglyzerinfuchsin und nachheriger Behandlung des gefärbten Präparates mit einprozentiger Essigsäure regelmässig viele kleine Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden ungefähr von der Grösse des Influenzabacillus; sie unterscheiden sich im Wachstum dadurch von demselben, dass sie auf den gewöhnlichen Nährböden gedeihen; bei vorsichtiger Färbung trat Polfärbung der Bakterien ein, während bei stärkerer Färbung sich das ganze Stäbchen färbte, dessen ausgewachsene Form etwa 2—3 mal so lang als breit war, während in den Aussaaten, seltner auch im Auswurf selbst noch längere, selbst fadenförmige Formen vorkamen.

Kurz schematisch skizziert waren Czaplewskis Befunde folgende:

(Czaplewski und Hensel 1897.)

Sputumausstrich: Vorherrschend ist ein kleines kurzes Polbacterium, in schweren Fällen äusserst reichlich, in leichten und in den Anfangstadien spärlich. Sie liegen teils regellos zerstreut, einzeln oder in kleinen Haufen, seltener nesterweise oder in grösseren Anhäufungen, welche an die bekannte Fischschwarmanordnung der Cholera-vibrien erinnern. Die Bakterien liegen meist frei, viel seltener in Zellen eingeschlossen. In gut gewaschenem Sputum erscheinen die Bakterien häufig in Reinkultur.

Reinkultur: Sehr kleines Kurzstäbchen mit eiförmig abgerundeten Enden, die kleinsten Formen wie Kokken. Bei vorsichtiger Färbung Polfärbung. Ähnlich den Influenzabazillen, etwas grösser. In Kulturen, seltener auch im Sputum kommen noch längere Formen vor.

Mitunter liegen mehrere Individuen kettenartig hintereinander. Durch seine morphologische Vielgestaltigkeit (auch abnorme Involutionsformen kommen zur Beobachtung) erinnert das Bacterium an den Pestbacillus, der aber viel grösser ist. Nach Gram meist entfärbt. Unbeweglich.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Löffler-Serum: Weisslicher bis graugelblicher Belag.

Auf Agar: Sehr kleine, meist konfluierende transparente Kolonien.

Auf Bouillon: Kaum Trübung: Am Boden ein scharf abgesetztes linsenartiges Sediment.

Auf Gelatine: Nicht verflüssigend.

Auf Kartoffeln: Kein Wachstum.

Temperaturansprüche: Bei 37° schnelleres und üppigeres Wachstum als bei 23°.

Bestätigt wurden diese Angaben von Cavasse (18), Wagner (110) und von Zusch (113); letzterer beschrieb die von ihm gesehenen Stäbchen in folgender Weise:

(Zusch 1898.)

Sputumausstrich: Kleine ovulare Kurzstäbchen, ähnlich den Influenzabazillen, jedoch meist etwas grösser und dicker als diese, zwei bis dreimal so lang als breit, zuweilen auch länger. Niemals echte Scheinfädenbildung. Mitunter Eindruck von Diplokokken, da die Mitte bei schwacher Vergrösserung sich schlecht färbt.

Reinkultur: Nach Gram meist entfärbt, bei starker Jodkaliumlösung nicht entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Kein besseres Wachstum als auf Glycerinagar.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Anasarkaflüssigkeit-Glycerinagar: Tröpfchenartige Kolonien grau bei auffallendem Licht, blassbläulich bei durchfallendem Licht.

Auf Agar: Ausreichendes Wachstum, aber weniger lebhaft als auf Anasarkaflüssigkeit.

Gelatine nicht verflüssigt.

Auf Bouillon: Nach 24 Stunden klar. Am Boden ein krümeliges Sediment, keine Häutchenbildung.

Auf Kartoffel: Kein Wachstum.

Milch: Nicht koaguliert.

Temperaturansprüche: 37°, weniger gut bei Zimmertemperatur.

Auch Koplik (58—60), der anfangs (1897), die von ihm gefundenen Stäbchen mit denen Affanassieffs identifizieren wollte, neigte nun (1898) nach den Beschreibungen von Czaplewski und Hensel dazu, seine Befunde als Bestätigung der Beobachtungen dieser beiden Forscher aufzufassen. Dagegen spricht freilich sehr die von ihm beschriebene Häutchenbildung seines Bacillus auf der Oberfläche der Bouillon. Koplik machte folgende Angaben:

Sputumausstrich: Nicht nur in Epithelzellen, sondern auch frei in den Maschen von Schleimfäden. Sie sind sehr zart und kurz und färben sich gleichmässig. Sie kommen meist in Zoogloen vor.

Reinkultur: Beweglich. Auffallend zarter, kurzer Bacillus. An Kleinheit nur dem Influenzabacillus vergleichbar. Fein punktiertes Aussehen, erinnert

dadurch an Diphtheriebazillen. Ältere Kulturen zeigen eigentümliche keulenförmige Fäden ähnlich den Diphtheriebazillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Hydrocelen-Nährböden: Fein punktierte Schicht von perlweisser Farbe.

Auf Agar: Opake perlweisse Schicht.

Auf Gelatine: Kolonien mit unregelmässigem Rand, bei reflektiertem Licht weisslich.

Auf Peptonbouillon: Nach 24 Stunden Niederschlag auf dem Boden des Reagensglases. Nach einer Woche Häutchenbildung auf der Oberfläche der Bouillon.

Auch Arnheim (4) glaubte in seinen Befunden eine Bestätigung der Angaben von Czaplewski und Hensel zu sehen.

Die von ihm gefundenen Stäbchen hatten folgende Eigenschaften:

(Arnheim 1900.)

Sputumausstrich: Bei einer Vergrösserung von 1:1000 grosse Anzahl von kleinen, mitunter auch in kurzen Ketten liegenden Stäbchen, die scheinbar wie geteilt aussehen, weil der Farbstoff nur die Pole färbt. Sie liegen meist ausserhalb der Zellen, aber gegen Schluss des Keuchhustens auch zahlreiche intrazellulär. Nach Gram partiell gefärbt, partiell entfärbt.

Reinkultur: Die Individuen der ersten Generation zeigen noch den ausgesprochenen Typus. Später viel Involutionsformen. Kolbige Verdickungen der Enden nach Art der Diphtheriebazillen.

Auf Blutserumplatte: Sehr kleine, 1 bis 2 mm grosse, wasserklare runde Kolonien wie Tautropfen.

Auf Agar: Wachstum.

Auf Gelatine: Wachstum.

Bouillon: wird getrübt, Reaktion wird sauer.

Schliesslich hat Reyher (91) in einer Arbeit aus der Heubner'schen Klinik berichtet in 34 Fällen den Czaplewskischen Bacillus isoliert zu haben. Er benutzt zur Isolierung meist Blutserumplatten, die er von den Keuchhustenkranken anhusten liess, und auf denen sich dann in der Regel eine geringe nur selten reichliche Entwicklung der Polbakterien-Kolonien bemerkbar machte. Nach seiner Beschreibung und seinen guten Photogrammen ist der Bacillus grösser als der Influenza-bacillus und neigt sehr zur Bildung von Involutionsformen. Während er im Sputum-Ausstrich in grosser Menge vorhanden sein soll, wächst er auf den Platten nur spärlich; die Gefahr der Überwucherung von anderen Bakterien ist gross. Aus diesen Schwierigkeiten der Kultivierung erklärt Reyher die Divergenz der Angaben der Autoren. Von systematischen Untersuchungen auf hämoglobinhaltigen Nährböden berichtet Reyher nichts, nur gelegentlich hat er eine Blutagarplatte verwendet und dann Tautropfen-Kolonien erhalten.

Wieder andere, von den Angaben der genannten Autoren durch die Beschreibung der biologischen Eigenschaften des im Sputum-Ausstrich gesehenen Stäbchens sehr erheblich differierende Beobachtungen machten C. Spengler (100), Elmassian (32), Luzzatto (70) und

Jochmann und Krause (49). Die vier letztgenannten Autoren beschrieben als häufigste Bewohner des Keuchhusten-Sputums influenza-ähnliche Bazillen, die sämtlich sehr anspruchsvoll bezüglich ihres Nährbodens sind. Am besten eignet sich für alle vier beschriebenen Mikroorganismen ein hämoglobinhaltiges Nährsubstrat, also z. B. mit Blut bestrichener Agar. Während aber die von Luzzatto und Elmassian angegebenen Bazillen auch auf Nährböden gedeihen, die mit menschlich-seröser Flüssigkeit bestrichen sind, wachsen die von C. Spengler und von Jochmann und Krause beobachteten Bazillen nur auf bluthaltigen Nährmedien. Im einzelnen beschreiben diese Untersucher ihre Befunde wie folgt:

(C. Spengler 1897.)

Sputumausstrich: Etwas dicker und länger als der Influenzabacillus. Sie liegen meist zu zweien, dicht aneinander gekettet, haben eiförmig zugespitzte Enden und bilden lange Scheinfäden. Eine charakteristische Lagerung beobachten sie nicht. Zuweilen ist das Protoplasma von Zellen ganz von ihnen erfüllt.

Reinkultur: Auch in der Kultur erscheinen die Bazillen zu zweien aneinander gekettet. Vielfach ergänzt sich die Kette weiter, eine lange Stäbchenkette bildend. Zwischen dieser, mit distinkter Abgrenzung der Einzelindividuen und den zu voller Entwicklung gelangten massiv gefärbten Scheinfäden bestehen alle Übergänge. In der Kultur gehört die Entwicklung von Scheinfäden massiver Kolorierung zur Regel und Kettenbildung wird häufig beobachtet. Die Pertussisbazillen sind unzweifelhaft länger und dicker als die Influenzabazillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden:

Auf Blutagar taupfropfenartig, klarer als die Kolonien der Influenza und deshalb noch schwerer zu sehen als diese.

Hämoglobinfreie Nährböden: Übertragungsversuche nicht erwähnt. Empfindlich gegen Eintrocknen.

(Elmassian 1899.)

Reinkultur und im Sputumausstrich: Ein sehr kleiner morphologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln ähnlicher Bacillus.

Auf hämoglobinhaltigen Nährböden: Farblose, scharf abgerundete Kolonien, transparent, nicht grösser als $\frac{1}{4}$ mm.

Auf hämoglobinfreien Nährböden: Nur gedeihend, wenn menschlich-seröse Flüssigkeit, Ascites oder dergl. auf dem Nährboden vorhanden.

(Luzzatto 1900.)

Sputumausstrich: Zwei Bakterienarten: 1. sehr kleine plumpe Stäbchen, welche im Sputum und in der Reinkultur die Gramsche Färbung behalten und die als *Diplococcus lanceolatus* anzusprechen waren; 2. ein sehr dünner schlanker Bacillus, welcher mit dem Influenzabacillus eine grosse Ähnlichkeit hat. Nach Gram entfärbt. Er erscheint zerstreut oder in kleinen Haufen.

Reinkultur des letzteren: Differenziert sich von dem Influenzabacillus durch die oberflächliche Granulierung der Kolonien und durch sein Wachstum auf menschlich-serösen Flüssigkeiten, während der Pfeiffersche Influenzabacillus nur bei Anwesenheit von Hämoglobin zu züchten ist.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Am besten auf mit menschlichem Blut bestrichenem Agar.

Hämoglobinfreie Nährböden: Er wächst auch auf mit seröser Flüssigkeit bestrichenem Agar.

(Jochmann und Krause 1901, „Bazillus pertussis Eppendorf“).

Sputumausstrich: In grosser Überzahl vorhanden, in Haufen, Nestern und Zügen liegende, mitunter in Zellen eingeschlossene, kleinste ovoide Kurzstäbchen von der Grösse des Influenzabacillus. Dieselben gaben bei schwacher Karbol-fuchsinfärbung, besser noch bei Methylenblaufärbung deutliche Polfärbung und machten deshalb hier und da den Eindruck von kleinsten Diplokokken. Bei der Gramfärbung entfärbt.

Reinkultur: Ovoid, von der Grösse des Influenzabacillus, plump, mitunter von etwas wechselnder Grösse, oft zu zwei liegend, oft auch in Haufen angeordnet. Man beobachtet hier und da einmal im Präparat einen kurzen Scheinfaden.

Hämoglobinhaltige Nährböden:

Auf einer mit sterilem menschlichen Placentablut bestrichenen Glycerinagarplatte, gedeiht er gut in der Gestalt tröpfchenähnlicher Kolonien, welche bei durchscheinendem Licht stark Licht brechen, bei auffallendem Licht zart bläulich grau aussehen. Bei schwacher Vergrösserung zeigt sich ein glatter Rand der Kolonien, die nach 24 bis 48 Stunden so gut wie strukturlos sind.

Hämoglobinfreie Nährböden: Kein Wachstum.

Resistenz sehr gering.

Ich glaube nicht, dass es sich bei den von Elmassian und Luzzatto beschriebenen Bazillen um etwas anderes als um die von Jochmann und Krause beschriebenen gehandelt hat. Das Fortkommen ihres Bacillus auf hämoglobinfreien Nährböden, die mit menschlich-seröser Flüssigkeit-Ascites oder dergleichen bestrichen waren, bedeutet schon deshalb keinen differentialdiagnostischen Unterschied gegenüber dem Bacillus pertussis Eppendorf, weil die Möglichkeit der Mitübertragung von Spuren von Hämoglobin bei dem Bestreichen der Nährböden mit Ascites oder dergleichen doch nie ganz ausgeschlossen ist. Auch echte Influenzabazillen wachsen gelegentlich auf solchen Nährböden wie Jundell (56) bei seinen Untersuchungen feststellen konnte.

In neuerer Zeit haben sich dann noch Rahner, Weill und Péhu, Leuriaux und Manicatide über die Keuchhustenätiologie geäussert.

Rahner (89) fand unter 30 Fällen nur einmal das Czaplewskische Polbacterium, das er nicht für den spezifischen Erreger der Tussis convulsiva hält; sondern für einen Pseudodiphtheriebacillus. Er vertritt die Anschauung, dass der eigentliche Erreger des Pertussis noch unbekannt sei. Aussaaten des Sputums auf hämoglobinhaltige Nährböden hat Rahner unterlassen. Weill und Péhu (111) schliessen sich der Ansicht Rahners an, ohne eigene Untersuchungen gemacht zu haben. Leuriaux (67) beschreibt als Keuchhustenerreger ein plumpes Kurzstäbchen, fast ebenso dick wie lang von ovoider Form mit abgerundeten Enden. Dasselbe ist beweglich, färbt sich nach Gram, ist aerob. Es wächst auf Gelatine, die es nicht verflüssigt, sehr langsam, besser auf andere Nährböden bei 32°. Auf Agar bildet es runde, mehr oder weniger transparente, leicht glänzende Kolonien, auf Kartoffeln einen dicken

schleimigen Belag; auf Bouillon verursacht er Trübung und Häutchenbildung. Auf Serum wächst er in längerer und schlanker Form als auf Agar.

Dieser Bacillus soll ausserdem ein Eitererreger sein, da er bei der Verimpfung unter die Haut eines Kaninchenohrs Abszesse erzeugt. Eine Bestätigung dieses Befundes von Leuriaux dürfte wohl kaum erfolgen. Ich halte seinen Bacillus für einen der gewöhnlichsten Sputumbewohner ohne jede Spezifität. Seine pyogene Eigenschaft dürfte wohl auf Verunreinigungen durch Eiterkokken beruhen.

Der jüngste „Keuchhustenbacillus“ ist ein in letzter Zeit von Manicatide (71) beschriebener Bacillus, der, wie der Verfasser sich ausdrückt, etwas Ähnlichkeit mit dem Czaplewskischen Polbacterium hat und etwas mit dem Bacillus von Jochmann und Krause. Manicatide glaubt den Beweis der Spezifität desselben durch serotherapeutische Versuche ex juvantibus erbracht zu haben. Er immunisierte 3 Schafe und 2 Pferde mit seinem Bacillus und spritzte mit ihrem Serum eine grosse Anzahl Keuchhustenkranke. Er heilte in 22 Fällen Patienten, die im 11.—30. Krankheitstage, in 14 Fällen solche, die im 32.—50. Krankheitstage in die Behandlung eintraten. Nicht über 10 Tage alte Fälle wurden in 2—12 Tagen geheilt. Die Anfälle wurden bei der Behandlung schnell kürzer und seltener, wo Fieber vorhanden war, sank die Temperatur. Diese Erfolge der Serumtherapie bedürfen erst einer eingehenden Nachprüfung, bevor sie als beweisend gelten können.

Die in einer Verdünnung von 1 : 32 vorgenommenen Agglutinationsversuche sind bei so schwachen Verdünnungen trotz ihres positiven Ausfalls in fünf Fällen natürlich nicht als Stütze der Spezifität des Bacillus anzusehen.

Manicatide hat ihn unter 80 Fällen 67 mal im Sputum gefunden. Die früheren Autoren erwähnen einen Bacillus von gleichem biologischen Verhalten nicht. Die Möglichkeit besteht freilich, dass Manicatide den einen der drei von Jochmann und Krause beschriebenen influenzaähnlichen Stäbchen isoliert hat, nämlich den grampositiven auf allen Nährböden wachsenden.

Das nähere Verhalten des Bacillus Manicatide ist folgendes:
(Manicatide 1903.)

Im Sputum-Ausstrichpräparat: Er erinnert sehr an den Influenza-bacillus, ist aber etwas grösser und findet sich mehr isoliert. Kleiner feiner, meist extrazellulär gelagerter Bacillus mit abgerundeten, etwas zugespitzten Enden. Er färbt sich gut mit den gewöhnlichen basischen Anilinfarben. Nach Gram nicht entfärbt. Keine deutliche Polfärbung. Gewöhnlich sehr spärlich, mitunter das ganze Gesichtsfeld davon übersät. Sie liegen meist regellos zerstreut, einzeln, seltener in kleinen Häufchen oder in Zellen eingeschlossen. Daneben fast immer zahlreiche andere Bakterien, speziell Streptokokken.

Reinkultur: Kürzer als $0,5 \mu$ und etwa $\frac{1}{2}$ so dick. Manchmal ist es schwer zu entscheiden, ob es sich um einen Coccus oder um ein Bacterium handelt. Die Enden des Bacillus sind abgerundet, eins derselben ist dicker; in älteren Kulturen Involutionsformen, sehr kleine punktförmige und dann wieder etwa 20 mal grössere dickere, die eine Art Keule besitzen. Unbeweglich. Nicht nach Gram entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden nicht erwähnt.

Auf Glyzerin-Agar: Sehr feine Kolonien durchsichtig mit etwas dickerem Zentrum.

Auf Agar: In 24—48 Stunden sehr feine bis $0,5 \text{ mm}$ runde, wenig erhabene durchsichtige glänzende, etwas bläuliche, nicht charakteristische Kolonien. Wachstums-optimum zwischen $33\text{—}35^\circ$. Aerob und fakultativ anaerob.

Auf Gelatine: Langsames Wachstum. An der Oberfläche bildet er eine dünne, transparente Schicht, in der Tiefe eine Reihe kleiner Punkte, die den Streptokokkenkolonien ähneln.

In Bouillon: Üppiges Wachstum. In den ersten 2—3 Tagen beobachtet man eine diffuse Trübung und etwas kohärenten Satz; nach 5—6 Tagen wird die Kultur klar, etwas bräunlich gefärbt und bekommt einen reichlichen, gelblich-schleimigen Satz. Manchmal bildet sie auf der Oberfläche eine dünne leichte Membran.

Milch: Gutes Wachstum ohne Koagulation. Auch nach 2 Monaten noch übertragungsfähig.

Kritische Zusammenfassung.

Überblickt man diese lange Reihe von Befunden, so ist man versucht, zu sagen: Quot capita, tot sensus. Ein Gemeinsames aber verbindet fast alle Beobachtungen, das ist die mit überraschender Übereinstimmung fast überall gleiche Beschreibung des im Sputum-Ausstrich-Deckglas-Präparat gesehenen Stäbchens.

Sehr kleine ovaläre Influenzabazillen ähnliche Stäbchen, teils einzeln, oft auch zu zweien liegend mitunter in Zellen eingeschlossen, bei schwacher Färbung manchmal als Diplokokken imponierend, da dann die Mitte ungefärbt bleibt, sehr reichlich im Sputum verteilt. Diese Beschreibung passt auf die im Sputum-Ausstrich gesehenen Stäbchen von Czaplewski und Hensel, Spengler, Koplik, Zusch, Vincenzi, Luzzatto, Elmassian, Arnheim, Jochmann und Krause, Reyher und Manicatide.

Möglicherweise sind auch die von Ritter im Sputum-Ausstrich beschriebenen und später auch von seinem Assistenten Buttermilch gesehenen Diplokokken dieselben Gebilde gewesen, denn da bei schwacher Färbung die Mitte ungefärbt bleibt, so erwecken sie tatsächlich oft den Eindruck von Diplokokken. Freilich besteht auch die Möglichkeit, dass Ritter den *Micrococcus catarrhalis* gesehen hat.

Das scheint also wenigstens mit Sicherheit erwiesen zu sein, dass in dem Auswurf Keuchhustenkranker in überwiegender Menge influenzaähnliche Stäbchen vorkommen.

Aber schon bei der näheren Beschreibung der Grösse bestehen Unterschiede. Die einen Czaplewski, Zusch, Spengler, Arnheim, Reyher meinen, die Stäbchen sind grösser wie die der Influenza, die anderen Koplik, Luzzatto, Vincenzi, Jochmann und Krause betonen, dass sie genau die Grösse des Influenzabacillus haben.

Auch bezüglich der Scheinfädenbildung der im Ausstrichpräparat gesehenen Stäbchen differieren die Angaben. Lange Scheinfäden sollen die ovalen Kurzstäbchen im Sputum-Ausstrich zeigen nach Spengler, während Zusch niemals, Jochmann und Krause nur selten Scheinfädenbildung sahen.

Beide Differenzen in der Grösse und der Scheinfädenbildung liessen sich allenfalls noch damit erklären, dass ja nach Grassberger (37) u. a. auch der Influenzabazillus selbst in Grösse und Scheinfädenbildung unter Umständen variieren kann. Anders ist es mit den Unterschieden in der Gramfärbung. Zusch und Arnheim sprechen von „partieller Gramfärbung“, andere Forscher von gramnegativem Verhalten.

Einen Versuch der Erklärung der verschiedenen Differenzen machte ich mit Krause zusammen bereits in unserer ersten aus dem Hamburg-Eppendorfer Krankenhause stammenden Arbeit, auf die ich kurz zu sprechen kommen muss, da sie meiner Ansicht nach geeignet ist, zwischen den extremen Anschauungen etwas zu vermitteln. Unsere Ergebnisse waren folgende: Wir konstatierten das fast konstante Vorkommen influenzaähnlicher Bazillen im Keuchhusten-Sputum. Diese morphologisch zum Verwechseln ähnlichen Stäbchen gehörten nun aber, wie sich bei genauerer Untersuchung herausstellte, nicht einer Spezies an, sondern drei verschiedenen Arten. Während der eine Bacillus auf hämoglobinhaltigem Nährboden gedieh, kam der zweite Typus, den wir viermal fanden und in welchem wir das Czaplewskische Bacterium zu erkennen glaubten, auch auf gewöhnlichem Nährboden fort; der dritte influenzaähnliche Bacillus, den wir dreimal fanden, hatte positive Gramfärbung und wuchs ebenfalls auf hämoglobinfreiem Nährboden.

Dasjenige influenzaähnliche Kurzstäbchen, das am häufigsten im Keuchhustensputum von uns kulturell nachgewiesen werden konnte und das in der Reinkultur völlig dem im Sputumausstrich gesehenen Stäbchen entspricht, ist ein morphologisch und biologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln gleichender Bacillus. Wir nannten ihn im Gegensatz zu den verschieden benannten Keuchhustenbakterien anderer Untersucher der Unterscheidung wegen „den in Eppendorf beim Keuchhusten vorherrschenden Bacillus „Bacillus pertussis Eppendorf““.

Da es nach diesen Untersuchungen also feststand, dass eine Anzahl morphologisch zum Verwechseln ähnlicher Bazillen im Keuchhustensputum vorkommen können, die in ihren biologischen Eigenschaften von-

einander verschieden sind, so war es wohl erklärlich, dass die Angaben der Untersucher so ausserordentlich auseinander gingen, wenn es darauf ankam, das so häufig im Sputumausstrich gesehene ovuläre Kurzstäbchen nun auch biologisch zu charakterisieren.

Reyher, der, wie er angibt, bei seinen Untersuchungen 34 mal das Czaplewskische Bacterium durch Kultur nachgewiesen hat, macht folgenden Einwand: „A priori erscheint es ja auch höchst unwahrscheinlich, dass im Keuchhustensputum drei verschiedene, morphologisch gleichartige, aber biologisch verschiedenartige Kurzstäbchen finden sollten, die sich sonst in keinem anderen Sputum auffinden lassen.“ Demgegenüber möchte ich bemerken, dass ich erstens nirgends behauptet habe, dass sich alle drei von mir im Keuchhustensputum gesehenen influenzaähnlichen Bazillen in keinem anderen Sputum finden und zweitens, dass es Reyher unterlassen hat, systematische regelmässige Untersuchungen mit Blut-Agar zu machen, sondern nur gelegentlich hämoglobinhaltige Nährböden verwendet hat. Hätte er solche systematische Parallel-Untersuchungen mit Blutagar und hämoglobinfreiem Agar unternommen, so würde er vermutlich anderer Ansicht geworden sein. Wie die Dinge liegen ist er jedenfalls nicht berechtigt, ohne weiteres unsere in mühsamer Arbeit gewonnenen Resultate in Zweifel zu ziehen.

Die Tatsache bleibt: Mehrere influenzaähnliche Stäbchen von verschiedenen biologischen Eigenschaften können im Auswurf der Keuchhustenkinder vorkommen und daher unterscheiden sich die Ergebnisse der Autoren, je nachdem mit oder ohne hämoglobinhaltige Nährsubstrate gearbeitet wurde.

Bevor ich nun der Frage näher trete, welchen der beiden hauptsächlichsten Typen der im Keuchhustensputum gesehenen Bazillen evtl. die Ätiologie des Keuchhustens zugeschrieben werden kann, dem Czaplewskischen auf hämoglobinfreiem Nährboden gedeihenden influenzaähnlichen Typus oder dem auf hämoglobinhaltigen Nährboden angewiesenen *Bacillus pertussis* Eppendorf, will ich nur kurz andeuten, dass in dem Bestreben, eine Einigung zu erzielen und aus Prioritätsgründen versucht wurde, die verschiedensten als Keuchhustenerreger ausgesprochenen Bazillen zu identifizieren.

So versuchte Buttermilch (17), ein Assistent Ritters, im Jahre 1895 eine Identität des Ritterschen *Bacillus* mit dem von Vincenzi zu beweisen und damit eine Priorität Ritters zu konstruieren. Die Angaben Ritters vom Jahre 1892 wurden zu diesem Zwecke einer gründlichen Revision unterzogen und wesentliche Merkmale abgeändert. Aber für den unbefangenen Beurteiler dürfte es nicht ganz leicht sein,

den ehemaligen kleinen bei der Gramfärbung zusammenschrumpfenden *Diplococcus*, der in fest kohärenten Kolonien auf Agar wächst, nicht auf Bouillon gedeiht und nicht auf Gelatine, nun auf einmal in dem Vincenzischen *Coccobacillus* wiederzuerkennen, der in kleinen, wie Luftbläschen aussehenden, keineswegs kohärenten Kolonien auf Agar gedeiht und auch auf Bouillon fortkommt. Nach M. Neissers (80) Ansicht, der ich mich anschliessen möchte, hat es sich bei dem Buttermilchschen *Diplococcus* um den *Micrococcus catarrhalis* gehandelt.

Vincenzi (109) seinerseits hielt seinen *Coccobacillus* für übereinstimmend mit dem von Jochmann und Krause beschriebenen *Bacillus pertussis* Eppendorf. Wie aus meiner Erwiderung an Vincenzi hervorgeht, kann natürlich von einer solchen Übereinstimmung nicht die Rede sein, da der Vincenzische *Coccobacillus* stets auf gewöhnlichem Agar, Milch und Bouillon gedieh, während der *Bacillus pertussis* Eppendorf auf hämoglobinhaltige Nährböden angewiesen ist.

Auch C. Spengler (101) hielt den von ihm beschriebenen *Pertussis-Bacillus* für identisch mit dem Eppendorfer *Bacillus pertussis*. Wir haben seinerzeit erwidert, dass wir eine Identität nicht anerkennen können, einmal wegen der morphologischen Unterschiede (Scheinfadenbildung, Kettenbildung und Grösse) und zweitens weil von Spengler nichts von Versuchen erwähnt wurde, die auf Blutagar gezüchteten Stäbchen weiter auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Bei dem von uns nachgewiesenen Vorkommen mehrerer biologisch differenter influenzaähnlicher Stäbchen im Keuchhustensputum ist die Möglichkeit natürlich denkbar, dass auf der Blutagarplatte, auf der das Sputum ausgestrichen ist, sowohl Kolonien von solchen influenzaähnlichen Stäbchen wachsen, die auch auf hämoglobinfreiem Nährboden gedeihen, als auch Kolonien von *Bacillus pertussis* Eppendorf, die zwar äusserlich gleich aussehen, aber eben ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden wachsen.

Kommt nun einem der vielen beschriebenen Bazillen eine spezifische Bedeutung für die Ätiologie des Keuchhustens zu?

Der Affanassieffsche *Bacillus* dürfte kaum noch in Betracht kommen, da er nie wieder, ausser in den Fällen seines Entdeckers, beobachtet wurde. Auch der Rittersche *Diplococcus* hat wenig Anerkennung gefunden. Fast alle späteren Autoren sind darin wenigstens einig, ein influenzaähnliches Stäbchen müsse es sein, das den Keuchhusten hervorruft. Es fragt sich nun: Welches der drei im Keuchhustensputum beobachteten Stäbchen ist der Erreger, der Czaplewskische gram-negative, auf allen Nährböden wachsende, der Jochmann-

Krausesche gram-negative, nur auf hämoglobinhaltigen Nährmedien gedeihende oder der Manicatidesche grampositive auf allen Nährsubstraten fortkommende?

Die Frage kann solange nicht mit Sicherheit entschieden werden, solange jeder einzelne Untersucher immer wieder einer eigenen Methodik sich bedient und nicht systematische Parallelzüchtungen auf hämoglobinfreiem und hämoglobinhaltigem Nährboden vornimmt. Das Czaplewskische Bacterium ist von verschiedenen Seiten für einen Pseudodiphtheriebacillus erklärt worden, so von Vincenzi, Rahner u. a. Die Fähigkeit, auf Glycerin-Agar grössere stäbchenförmige, oft an den Enden angeschwollene Formen zu bilden, könnte dafür sprechen. Aber mögen es nun Mikroorganismen spezieller Art oder eine Art Pseudodiphtheriebazillen sein, beweisend für ihre Spezifität beim Keuchhusten wäre einmal nur der Umstand, dass sie regelmässig und von vielen Untersuchern aus Keuchhustensputum gezüchtet wurden und zweitens, dass sie sich nicht mit gleicher Regelmässigkeit im Auswurf anderer katarrhalischer Erkrankungen finden. Denjenigen Befunden, welche die Angaben Czaplewskis zu bestätigen glauben, stehen eine grosse Anzahl widersprechender Beobachtungen gegenüber.

Meine eigenen Untersuchungen, die sich nun schon auf eine recht beträchtliche Zahl von Keuchhusten-Kranken erstrecken, konnten die Befunde Czaplewskis nicht bestätigen. Ich habe wohl gelegentlich in ganz vereinzeltten Fällen bei der kulturellen Untersuchung des Sputums der Keuchhusten-Kinder Stäbchen gefunden, welche die Eigenschaft der von Czaplewski beschriebenen Bakterien hatten, aber ich fand ganz die gleichen Mikroorganismen auch einige Male im Sputum von Kindern und Erwachsenen die mit anderweitigen katarrhalischen Erscheinungen affiziert waren, so bei Katarrh der oberen Luftwege, Masern, Bronchitis, einige Male auch im Sputum von Phthisikern. Die letztgenannten Befunde würden an sich ja nicht absolut gegen die Anschauung zu verwerthen sein, dass das Czaplewskische Bacterium der Erreger sei, auch die Anwesenheit von Diphtheriebazillen im Rachen braucht nicht immer gleich eine Diphtherie auszulösen, aber nachdem ich nunmehr in 60 Fällen konstatieren konnte, dass dasjenige influenzaähnliche Stäbchen das in überwiegender Menge im Keuchhustensputum auftritt, ein auf hämoglobinhaltige Nährmedien angewiesener Bacillus ist, bin ich der Überzeugung, dass die weitaus wichtigere Rolle beim Keuchhusten dem von uns beschriebenen und vorläufig zur Unterscheidung von anderen influenzaähnlichen Stäbchen, Bac. pertussis Eppendorf genannten Stäbchen zukommt. Auch den von Manicatide beobachteten Mikroorganismus habe ich nur dreimal im Sputum finden können.

Der von uns gefundene Bac. pertussis ist ovalär von der Grösse und Form des Influenzabacillus, mitunter zu zweien liegend, nie in Ketten. Er zeigt sehr geringe Neigung zur Scheinfadenbildung; bei schwacher Färbung ist eine Andeutung von Polfärbung vorhanden, da dann die Mitte oft ungefärbt bleibt. Er ist unbeweglich, färbt sich nicht nach Gram und gedeiht nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden in der Form von Tautröpfchen-Kolonieen, die von denen des Influenzabacillus nicht unterschieden werden können.

Meine Überzeugung von der wichtigen Rolle dieses Kurzstäbchens beim Keuchhusten, die ich schon nach unserer ersten Arbeit bei der Untersuchung von 31 Keuchhusten-Sputis gewonnen hatte, wurde bekräftigt durch meine über mehrere Jahre sich erstreckenden Untersuchungen. So konnte ich in einer zweiten Versuchsreihe feststellen, dass 42 Keuchhusten-Fälle, die im Stadium convulsivum des Keuchhustens waren und durchschnittlich 10—15 mal pro die ihre Husten-Anfälle hatten, sämtlich den von uns beschriebenen Bacillus im Auswurf beherbergten. Dabei war besonders bemerkenswert, dass die auf dem Blutagar wachsenden tautröpfchenartigen Kolonieen fast stets in ganz enormer Menge vorhanden waren. Gerade dieser Umstand erscheint mir wichtig im Hinblick darauf, dass Reyher von den Czaplewskischen Bazillen berichtet, ihre Entwicklung auf den zur Sputum-Aussaat benutzten Serumplatten sei meist nur eine geringe gewesen. Auch Czaplewski und Hensel betonten, dass ihre Bazillen häufig nur spärlich auf den Serumplatten wuchsen. Wenn man bedenkt, wie zahlreich in den allermeisten Fällen im Keuchhustenauswurf bei der mikroskopischen Untersuchung des Sputumausstrichs sich die influenzaähnlichen Stäbchen präsentieren, dann muss man a priori eigentlich eine reichliche Entwicklung von Kolonieen bei der kulturellen Aussaat des Sputums erwarten. Diese Erwartung wurde bei meinen Untersuchungen mit Blutagar nie getäuscht.

Während Czaplewski und Hensel das Sputum nach gründlicher Auswaschung in mehreren Peptonwasserröhrchen auf Serumplatten aussäten, benutzte ich folgende Methodik: Das Sputum wurde in sechs sterilen mit sterilem Wasser gefüllten Petri-Schalen ausgewaschen und dann kleinste Flöckchen auf Blutagar und gleichzeitig auf hämoglobinfreien Glyzerinagar übertragen. Als Blutagar wurden Glyzerinagarplatten, bestrichen mit sterilem menschlichen Placentablut verwendet.

Das Auswaschen des Sputums war unbedingt erforderlich, da die üppig wuchernde Flora von Mundbakterien im ungewaschenen Sputum sehr häufig die Tautröpfchenkolonieen des Bacillus pertussis überwuchert.

Auf diese Weise gelang es stets im Stadium convulsivum den Bacillus aus dem Auswurf zu isolieren. Bei den fast abgelaufenen Fällen, die nur wenig husteten, etwa noch einen Hustenanfall am Tage hatten, fand ich denselben nicht.

Seine Kolonien präsentierten sich auf der Blutagarplatte als tau-tropfenähnliche, von Influenza-Kolonien nicht zu unterscheidende kristall-helle Kolonien, die bei durchfallendem Licht stark Licht brechen und bei auffallendem Licht zart blaugrau aussahen. Unter dem Mikroskop erscheinen sie nach 22—48 Stunden strukturlos bei schwacher Ver-grösserung, ältere Kolonien zeigen in der Mitte eine feine Körnelung.

Nach gelungener Reinzüchtung wurde jedesmal der Versuch ge-macht, den Bacillus pertussis auch auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Dazu wurde verwendet Glycerinagar, Gelatine, Peptonwasser, Lackmusmolke, Bouillon, Kartoffeln, Hydrozelen-Flüssigkeit, Löffler-Serum, ferner auch mit klarem menschlichen Blutserum und Ascites-flüssigkeit bestrichene Agarplatten; die beiden letztgenannten Versuche sind hinzuzufügen weil Elmassian einen influenzaähnlichen Bacillus beschrieb, der sich nur dadurch von dem Pfeifferschen unterscheiden soll, dass er auf mit menschlichem Serum bestrichenem Agar gedeilt. Während diese Übertragungsversuche auf hämoglobinfreien Nährböden stets versagten, gelang uns die Weiterzüchtung auf Blutagar stets in mehreren Generationen.

60 mal wurden auf diese Weise Reinkulturen des Bacillus pertussis aus dem Auswurf Keuchhustenkranker isoliert.

Aber noch einen weiteren Beweis für die wichtige Rolle, die dieser Bacillus beim Keuchhusten spielt, vermochten wir zu erbringen. Von 25 Keuchhusten-Kindern, die während meiner Beobachtung an Broncho-pneumonie zugrunde gingen, hatten 22 im Parenchymsaft der broncho-pneumonischen Herde dasselbe influenzaähnliche Stäbchen und zwar in den allermeisten Fällen nahezu in Reinkultur. Über 3 Fälle konnten wir schon in unserer ersten Arbeit berichten, 22 weitere Fälle habe ich mit Moltrecht (53) zusammen publiziert. Es genügte stets, einige wenige Ösen des blutigen Parenchymsaftes der bronchopneumonischen Bezirke auf Glycerinagar auszustreichen, um ganz enorme Mengen der Tautröpfchen-Kolonien zu erhalten.

Auf einem mikroskopischen Schnitt gelang es, die Bakterien deut-lich nachzuweisen, wie wir schon bei der Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde erwähnten.

Das durch das Kulturverfahren aus den bronchopneumonischen Herden isolierte Stäbchen unterschied sich in keiner Weise von den so häufig aus dem Sputum von Keuchhusten-Kindern gezüchteten influenza-

ähnlichen Keim. Die einzelnen Stämme wichen in ihren morphologischen Eigentümlichkeiten nur wenig voneinander ab. Fast stets war eine gewisse Regelmässigkeit in der Form und Grösse der einzelnen Individuen vorhanden. Nur bei 3 Stämmen, die aus bronchopneumonischen Lungenpartieen gezüchtet wurden, sahen wir ein Abweichen von dieser Regelmässigkeit, indem dünne und plumpere, kürzere und längere Individuen miteinander abwechselten.

Wir müssen nun aber zu der Frage Stellung nehmen: Ist dieses influenzaähnliche Stäbchen, das wir zum Unterschiede von anderen als *Pertussis*bazillen beschriebenen Bakterien „den in Eppendorf bei Keuchhusten vorherrschenden *Bacillus*“, *Bacillus pertussis* Eppendorf nannten, irgendwie verschieden von dem Pfeifferschen Influenzabacillus oder ist es mit ihm identisch?

Ich habe schon mehrmals darauf hingewiesen, dass er dem Pfeifferschen *Bacillus* morphologisch und biologisch zum Verwechseln gleicht. Form und Grösse, Art der Lagerung im Sputum, das Verhalten der Gramfärbung gegenüber, die mangelnde Beweglichkeit sowie die Eigenschaft, nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden zu gedeihen, hat er mit dem Influenzabacillus gemein. Auch die Neigung auf Blutagar-Platten in Gegenwart von anderen Bakterien in der Nähe fremder Kolonien so z. B. in der Nähe von Streptokokken- und Staphylokokken-Kolonien Riesenkolonien zu bilden, wie sie Grassberger (37) beschrieb, kommt ihm zu.

Danach wären wir berechtigt, den *Bacillus pertussis* für identisch mit dem Influenzabacillus zu erklären. Ich habe bisher in meinen Arbeiten betont, dass dieser Identifizierung an sich nach dem morphologischen und biologischen Verhalten des *Bacillus* nichts im Wege stünde, wenn es nicht so ausserordentlich auffällig wäre, dass wir diesen Bacillus in völlig influenzaepidemiefreien Zeiten konstant bei Keuchhusten-Kindern im Sputum fanden, bei jedem von uns im Stadium convulsivum untersuchten Keuchhusten-Kind und nicht etwa nur innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes z. B. innerhalb eines bestimmten Monats, sondern zu jeder Jahreszeit in einer über 2 Jahre sich hinziehenden Untersuchungsperiode. Dem Einwande, dass hier eine Haus-Infektion vorliegen könnte, war von vornherein damit zu begegnen, dass die Kinder stets sofort nach ihrer Aufnahme ins Krankenhaus untersucht wurden, noch ehe zu einer solchen Infektion Gelegenheit geboten war.

Es ist nun natürlich sehr bequem zu erklären wie das Auerbach (7) tut: „Dass das von Jochmann und Krause isolierte influenzaähnliche Stäbchen mit dem Influenzabacillus identisch ist und nicht wie die Autoren annehmen eine ätiologische Be-

deutung hat¹⁾, kann für mich keinem Zweifel unterliegen, nachdem die verschiedensten Autoren gleichartige Bazillen bei Masern, Scharlach, Diphtherie, Varicellen gefunden haben“.

Auerbach ist im Irrtum, wenn er glaubt, mit einer solchen Bemerkung unsere Befunde für abgetan erklären zu können. Die Übereinstimmung von morphologischen und biologischen, durch vergleichende Kulturversuche auf verschiedenen Nährböden erwiesenen Eigenschaften genügt nicht immer, um die Identität zweier Bazillen mit Sicherheit zu erweisen, ich erinnere an die Diskussion über die Frage der Identität der Rinder- und Menschentuberkulose. Wir müssen des Tierversuchs leider entraten, um dadurch Anhaltspunkte für eine Differenz, beziehungsweise Identität des Pfeifferschen Influenzabacillus und des beim Keuchhusten so konstant gefundenen Stäbchens zu erweisen. Unsere Übertragungsversuche, die wir bei Mäusen, Meerschweinchen, Hunden subkutan, intraperitoneal, intralaryngeal, ja bei zwei Kaninchen auch intrapulmonal machten, waren stets von negativem Erfolg. Geben wir andererseits aber zu, dass unser *Bacillus pertussis* und der Pfeiffersche Influenzabacillus identisch ist, so ist damit noch keineswegs der Beweis geliefert, dass unser *Bacillus* nichts mit der Ätiologie des Keuchhustens zu tun habe wie Auerbach meint, nur die Lehre von der strengen Spezifität des Influenzabacillus erleidet wieder einen nicht unerheblichen Stoss.

Pfeiffer (87) hat seiner Zeit die Influenzabazillen für absolut spezifisch erklärt, weil er sie stets bei Influenzâ-Kranken und Influenza-Rekonvaleszenten angetroffen hat, wo sie konstant im Sputum vorhanden waren und wo sie, wie er nachwies, auch häufig Bronchopneumonien hervorriefen.

Von dem Aufbau dieser Lehre von der Spezifität des Influenzabacillus ist in den letzten Jahren schon manches Steinchen abgebröckelt. Wir lernten diesen *Bacillus* als Saprophyt auf normalen Tonsillen kennen, so fand Kretz (61) z. B. bei der Untersuchung von 950 beliebig ausgewählten Kranken 47 mal Influenzabazillen aber nur 12 mal gleichzeitig die Erscheinungen der Influenza und Kerschensteiner (57) fand ihn bei Fällen von Lungentuberkulose, ganz besonders aber bei den verschiedensten katarrhalischen Affektionen im Kindesalter ist er häufig angetroffen worden.

So berichtet Meunier (74), er habe in 15 Fällen von Bronchopneumonien bei Kindern, zum Teil im Anschluss an eine herrschende Influenzaepidemie, zum Teil primär nach Angina oder Masern teils aus dem Venenblut, teils aus punktiertem Lungensaft Influenzabazillen isoliert. Paltauf (86) konnte bei 2 Masernfällen bei der Sektion in den Bronchien Influenzabazillen nachweisen.

¹⁾ Im Original sind diese Worte nicht gesperrt gedruckt.

Leiner (65) beschreibt 11 von ihm beobachtete Diphtheriefälle, die zur Sektion kamen und die alle als Komplikation schwere durch Influenzabazillen bedingte Bronchitiden und Pneumonien zeigten. Bei der mikroskopischen und kulturellen Untersuchung fanden sich bis in die feinsten Bronchien hinab, ebenso wie in den pneumonischen Herden Influenzabazillen, vielfach vermengt mit Diphtheriebazillen.

Stüsswein (104) hat in 21 Fällen 10 mal den Influenzabacillus bei Masernerkrankungen gefunden. Er untersuchte bei Lebenden das Sekret der Nasengänge, bei Sektionen den Bronchialinhalt und pneumonisches Exsudat. Er schliesst daraus, dass Influenza eine sehr häufige Nebenerkrankung bei Masern sei.

Auch Jehle (48) ist auf Grund seiner Untersuchungen der Ansicht, dass „die Influenza“ im Kindesalter häufig als sekundäre Infektion zu beobachten ist. Sie sei meist im tieferen Respirationstraktus lokalisiert, könne jedoch auch auf den Tonsillen allein vorkommen, ohne dass es zu einer Infektion der Bronchien kommt. Bei Scharlach konnte er in einer grösseren Anzahl von Fällen das Eindringen von Influenzabazillen in die Blutbahn nachweisen. Die letzterwähnte Tatsache konnte ich bei einer Nachprüfung an 161 Scharlachfällen, die ich intra vitam untersuchte und 70, die ich post mortem untersuchte, für meine Fälle nicht bestätigen.

Jehle, der seine Untersuchungen an Leichen anstellte, fand bei 48 Fällen von Scarlatina 15 mal in den Lungen Influenzabazillen, 6 mal in den Tonsillen, 22 mal im Blute, bei 28 Fällen von Morbilli 18 mal in den Lungen, 11 mal in den Tonsillen, 15 mal im Blute, bei 69 Fällen von Varicellen 9 mal in den Lungen, 5 mal im Blute, bei 15 Fällen von Diphtherie 9 mal in den Lungen, 5 mal im Blute.

Sehr bemerkenswert erscheint mir der Umstand, dass er bei 24 Fällen von Pertussis 24 mal in den Lungen den Influenzabacillus fand.

Den Blutbefunden Jehles stehe ich freilich ausserordentlich skeptisch gegenüber, nachdem die Versuche der namhaftesten Bakteriologen gescheitert sind, aus Blut Influenzabazillen zu züchten.

Liebacher (68) hat unter 57 Masernfällen 11 mal, unter 60 Scharlachfällen 3 mal Influenzabazillen von den Tonsillen gezüchtet.

Auerbach (7), der 800 verschiedene Tonsillen-Erkrankungen untersuchte, konnte bei 12 Diphtheriefällen, 3 Scharlachfällen, 6 mal bei Scharlach-Diphtherie und 3 mal bei Diphtherie und Masern Influenzabazillen aus den Tonsillen züchten.

Bei allen diesen Angaben aber fehlt die Konstanz des Vorkommens. Wenn ich fast konstant bei jedem Keuchhustenkinde im Sputum influenzaähnliche Stäbchen sehe und dieser Befund auch von fast allen anderen Untersuchern erhoben wird und wenn ich imstande bin, nun auch jedesmal kulturell diesen selben Bacillus in grosser Menge zur Entwicklung zu bringen, wenn ich ferner beweisen kann, dass derselbe Keim fast stets die den Keuchhusten komplizierenden Bronchopneumonien bedingt, dann muss ich die Wahrscheinlichkeitsannahme aufrecht erhalten, dass dieser Mikroorganismus mit der Ätiologie des Keuchhustens in engster Beziehung steht, mindestens in genau so enger Beziehung wie der Influenzabacillus zu dem klinischen Bilde der Influenza. Die Tatsache seiner konstanten Anwesenheit beim Keuchhusten und seiner häufig recht verderblichen Wirksamkeit bei den von mir untersuchten Fällen (23 Bronchopneumonien!) ist nicht abzustreiten.

Und nicht nur im Hamburg-Eppendorfer Krankenhause, wo ich meine Untersuchungen anstellte, wurde ein solches influenzaähnliches

Stäbchen mit denselben biologischen Eigenschaften bei Keuchhusten in vorwiegender Menge gefunden, auch andere Untersucher konnten solche Befunde erheben. So wurde eingangs schon erwähnt, dass Elmasian und später Luzzatto gleiche Bakterien beschrieben haben, die sich nur durch ihr Wachstum auf mit menschlich serösen Flüssigkeiten bestrichenem Agar von den Influenzabazillen unterschieden, ein Merkmal, das, wie schon ausgeführt, nicht unbedingt als differentialdiagnostisch entscheidend aufzufassen ist.

Ferner fand Jehle bei 24 Sektionen von Keuchhustenkindern 24mal einen von ihm als „Influenzabacillus“ angesprochenen Mikroorganismus im Bronchialsekret.

Eine sehr wertvolle Bestätigung meiner Befunde lieferte M. Neisser. Zunächst erwähnt er in seiner Arbeit über die Symbiose des Influenzabacillus (80), er sei im Besitze von sieben influenzaähnlichen Stämmen, die er aus Sputum, Lungensaft und Liquor cerebri von fünf typischen Keuchhustenfällen und zwei Keuchhustenleichen isoliert habe. Ferner erwähnt er in seinem Aufsatz über den *Micrococcus catarrhalis* im Kolle-Wassermannschen Handbuch (81) Influenzabazillenbefunde bei Keuchhustenkindern.

Seitdem hatte M. Neisser, wie er mir liebenswürdigerweise schriftlich mitteilte, noch an einem weit grösseren Material als in den eben berührten Fällen Gelegenheit, dieselben Bazillen, die sich nicht von den Influenzabazillen unterscheiden, bei Keuchhustenpatienten zu finden.

Er teilt mir nach Durchsicht seiner Protokolle noch folgendes mit¹⁾: Von 25 genau untersuchten Keuchhustenfällen wurden 18mal ohne Mühe Influenzabazillen gezüchtet. Alle diese Kulturen wurden auf Unbeweglichkeit, Gramnegativität, Wachstum auf Taubenblutagar einerseits, hämoglobinfreie Nährböden andererseits genau untersucht. Unter den 18 positiven Befunden befanden sich 5 Sektionsfälle, bei denen Neisser aus den Lungen, bei einem aus dem Inhalt des vierten Hirnventrikels und bei einem aus dem Mark der Brustwirbel die Bazillen züchtete. Aus Herzblut und Milz gelang die Züchtung niemals. In einer Keuchhustenleiche fand sich auch der *Micrococcus catarrhalis*, den er überhaupt in fast allen 25 Keuchhustensputis gefunden hat.

In ganz seltenen Fällen, so meint M. Neisser, ist die Gegenwart des influenzaähnlichen Stäbchens vielleicht auch diagnostisch wichtig. So verfügt er über einen Fall, wo zwei Geschwister in das Krankenhaus kamen. Das eine hatte sicher Keuchhusten, das andere hatte einen leichten Husten, der nur aus anamnestischen Gründen auf Keuch-

¹⁾ Für die gütige Erlaubnis, seine Untersuchungsergebnisse hier publizieren zu dürfen, sage ich Herrn Professor M. Neisser, Frankfurt a. M., meinen ergebensten Dank.

husten schliessen liess. Die Untersuchung ergab unser influenzaähnliches Stäbchen und wenige Tage darauf war der typische Keuchhusten bei diesem Kinde vorhanden. In einer Anzahl von 7 von 25 Fällen hat M. Neisser bei Züchtungsversuchen ein negatives Resultat bekommen. Dieser Umstand nimmt mich nicht wunder, da mitunter die Gewinnung brauchbarer Sputen gerade bei Keuchhustenkindern sehr schwierig ist, auch wir hatten, wie in unserer ersten Arbeit berichtet ist, einzelne fehlgeschlagene Isolierungsversuche zu verzeichnen. Agglutinationsversuche, die M. Neisser mit dem Serum von Rekonvaleszenten anstellte, fielen unbeweisend aus. Ein gegen die Spezifität unseres Bacillus sprechendes Moment möchte ich jedoch darin nicht sehen, um so weniger, als es auch für die Influenzabazillen nicht gelang, durch die Heranziehung des Agglutinationsphänomens die Annahme ihrer Spezifität zu stützen. Serotherapeutische Versuche, die M. Neisser bei Keuchhustenkindern anstellte, ergaben kein evidentes Resultat. Neisser hatte eine Ziege im Laufe von mehreren Monaten mit ausserordentlich grossen Mengen von Keuchhustenbazillenkulturen immunisiert (die letzte Dosis betrug etwa 240 lebende Blutagarkulturen), ein Heilerfolg konnte jedoch mit ihrem Serum nicht erzielt werden. Weiterhin angestellte Versuche mit diesem Serum auf agglutinativem Wege die einzelnen Stämme zu differenzieren, speziell auch von Influenzabazillen, misslangen. Nehmen wir noch hinzu, dass auch Neurath bei der autoptischen Untersuchung dreier Keuchhustenlungen 2mal influenzaähnliche Stäbchen in Masse kultivieren konnte und dass Arnheim bei 8 Sektionsfällen ebenfalls Stäbchen vom Aussehen des Influenzabacillus nachwies, so sehen wir daraus, dass unsere Befunde nicht auf einen Beobachtungsort beschränkt geblieben sind und ich bin überzeugt, dass sich die bestätigenden Mitteilungen noch mehren werden, wenn nur die Untersucher mehr wie bisher mit Blutagarplatten bei der kulturellen Untersuchung des Keuchhustensputums arbeiten wollten.

Seitdem ich die Tatsache konstatierte, dass der Befund eines influenzaähnlichen vom Influenzabacillus weder morphologisch noch biologisch zu unterscheidenden Stäbchens beim Keuchhusten ein fast konstantes Vorkommen darstellt, habe ich bisher zwar stets die Möglichkeit einer Identität des Bacillus pertussis und des Influenzabacillus zugegeben, aber doch davon Abstand genommen, diese Identität als sichere Tatsache hinzustellen, weil ich mir wohl bewusst war, dass damit die Lehre von der Spezifität des Pfeifferschen Influenzabacillus stark erschüttert wird und weil auf der anderen Seite die Möglichkeit besteht, dass unsere Keuchhustenbazillen und die Pfeifferschen Influenzabazillen trotz ihrer morphologischen und biologischen Ähnlichkeit sich doch in ihren Wirkungen auf den Menschen verschieden verhalten. Da

nun aber, wie wir sahen, die Untersuchungen der letzten Jahre ergaben, dass Influenzabazillen auch unabhängig von „Influenzaerkrankungen“ beim Menschen vorkommen, dass sie namentlich im Kindesalter häufiger als früher bekannt bronchopneumonische Prozesse auslösen können, so will ich hier der Diskussion wegen die Identität zwischen unserem *Bacillus pertussis* und dem Influenzabacillus annehmen und ohne alle Voreingenommenheit die verschiedenen Möglichkeiten abwägen, die in den Beziehungen dieses hämophilen Stäbchens, mag es nun Influenzabacillus oder *Bacillus pertussis* oder *Coccobacillus haemophilus* heissen, zur Influenza und zum Keuchhusten bestehen können. Drei Möglichkeiten sind im Falle der Identität der beiden vorhanden:

1. Das hämophile Stäbchen ist der Erreger der Influenza und sein Befund bei allen anderen Affektionen, bei Masern, Scharlach, Keuchhusten usw. ist als Komplikation aufzufassen.

2. Das hämophile Stäbchen ist weder der Erreger der Influenza noch des Keuchhustens; die Erreger beider Krankheiten sind noch unbekannt; überall, wo jenes Stäbchen gefunden wird, ist es als sekundärer Eindringling zu betrachten.

3. Das hämophile Stäbchen ist ein *Bacillus*, der die verschiedensten Erkrankungen der Luftwege auslösen kann und der beim Erwachsenen in der Regel die Erscheinungen der Influenza, im Kindesalter bei gegebener Disposition den Keuchhusten erzeugt.

Die drei Möglichkeiten stellen zugleich drei von verschiedenen Autoritäten vertretene Anschauungen dar.

Der ersten Ansicht, jenes hämophile Stäbchen sei der Erreger der Influenza und sein Vorkommen bei allen anderen Affektionen, Masern, Scharlach, Keuchhusten usw. sei nur als eine Komplikation mit Influenza aufzufassen, wie es Auerbach u. a. tun, vermag ich nicht zuzustimmen. Zunächst ein Wort über die Bezeichnung „Komplikation mit Influenza“. Leiner, Jehle, Süsswein u. a. sprechen stets davon, als wäre „die Influenza“ eine Nebenerkrankung bei Masern, Diphtherie usw. Es ist das zum Teil wohl eine Verwechslung klinischer und bakteriologischer Begriffe. Wenn ich bei einem Diphtheriekinde Influenzabazillen im Rachen finde, so ist damit doch noch nicht bewiesen, dass das Kind neben seiner Diphtherie an Influenza leidet. Das klinische Bild der Fälle der Masern, der Diphtherie, des Scharlach ist keineswegs immer erheblich verändert durch die Anwesenheit der Influenzabazillen, neigt keineswegs immer zu dem klinischen Bilde der Influenza hinüber, so dass man berechtigt wäre, von einer Komplikation mit Influenza zu sprechen.

Beim Keuchhusten vor allem gibt die Anwesenheit des hämophilen Stäbchens absolut nichts Auffälliges, etwa an Influenza erinnern-

des, wenn ich die Fälle mit Bronchopneumonie abrechne. 60 verschiedene Stämme, die ich aus Sputum isoliert habe, entstammten Fällen mit den allerverschiedensten klinischen Erscheinungen. Fälle mit starkem Keuchhusten ohne jedes Fieber und ohne jede nachweisbare Lungenerkrankung wechselten ab mit solchen, die fieberten und bronchitische oder bronchopneumonische Symptome aufwiesen, und die letzterwähnte Kategorie war nicht etwa die häufigere.

An eine blosse Sekundärinfektion meiner Keuchhustenkinder mit Influenzabazillen zu denken scheint mir nicht gut angängig zu sein; denn es wäre doch eine höchst auffallende Erscheinung, wenn 60 ohne Auswahl untersuchte Fälle, die zu den verschiedensten Zeiten in die Behandlung kamen und die aus den verschiedensten Teilen Hamburgs stammten, sämtlich dieselbe sekundäre Infektion aufweisen sollten. Dass auch die Möglichkeit einer Hausinfektion nicht gegeben war, konnte ich schon oben beweisen: das Sputum wurde stets sofort nach der Aufnahme untersucht und bei einzelnen Kindern, die mit einer Bronchopneumonie und Keuchhusten aufgenommen wurden und nach kürzester Frist zugrunde gingen, fand sich im bronchopneumonischen Herd in Reinkultur unser Bacillus, der doch also unmöglich erst durch Hausinfektion da hineingekommen sein konnte.

Bei der fast konstanten Anwesenheit des hämophilen Stäbchens im Keuchhusten-Sputum könnte man es mit demselben Rechte „Keuchhustenbacillus“ nennen, wie man es seiner Zeit „Influenzabacillus“ genannt hat. Bezeichnet man seine Anwesenheit im Keuchhusten-Sputum als Komplikation, so muss man gerechterweise auch sein Vorkommen im Influenza-Sputum als Komplikation auffassen, da es hier wie dort mit derselben Regelmässigkeit gefunden wird.

Und damit kommen wir zu der zweiten Anschauung, welche das hämophile Stäbchen bei der Influenza sowohl wie beim Keuchhusten und bei anderen Affektionen nur als sekundären Eindringling betrachtet, ohne jede spezifische Bedeutung für eine dieser Krankheiten. Diese Auffassung, die besonders Rosenthal (95) vertritt, hat wenig für sich und ist meines Erachtens über das Ziel hinausgeschossen. Ans Gegebene müssen wir uns halten und mit Tatsachen müssen wir rechnen. Finden wir bei einer Krankheit in überwiegender und enormer Menge einen Bacillus, der beim normalen Menschen in der Regel nicht oder doch nur ausnahmsweise vorhanden ist, dann sind wir doch wohl genötigt, seine ätiologische Bedeutung für diese Krankheit anzuerkennen. Pfeiffers Annahme, das hämophile Stäbchen sei der Erreger der Influenza ist von der grösseren Zahl der Untersucher als richtig anerkannt worden. Da ich genau in derselben Häufigkeit das hämophile Stäbchen bei

Keuchhusten finde, so muss ich es mit demselben Rechte auch für den Keuchhusten als Erreger in Anspruch nehmen.

Es hat also wohl diejenige Ansicht, die ich hier vertreten möchte, am meisten für sich, welche annimmt, das hämophile Stäbchen sei ein Bacillus, der unter gegebenen Umständen imstande ist, beim Erwachsenen die Erscheinungen der Influenza zu erzeugen und beim Kinde unter der Voraussetzung der Disposition Keuchhusten hervorzurufen. Der Einwand, dass auch bisweilen bei solchen Kindern gleichartige Bazillen gefunden werden, die keinen Keuchhusten, sondern nur Bronchitis, Bronchopneumonien event. als Komplikationen von Masern, Scharlach u. a. haben, kann leicht entkräftet werden. Auch nicht jeder Erwachsene, der Influenzabazillen beherbergt, bekommt die Erscheinungen des klinischen Bildes der Influenza, vor allem aber wissen wir ja nicht, welche komplizierten Reflexvorgänge den eigentümlichen Vorgang des Keuchhusten-Anfalls beim Kinde hervorrufen, welche besondere individuelle Veranlagung dazu gehört, um auf die Anwesenheit des spezifischen Reizes mit den Symptomen des Keuchhustens zu reagieren. Also ist es sehr wohl denkbar, dass nicht alle Kinder, die den spezifischen Bacillus in sich beherbergen, nun auch echten mit den typischen Anfällen einhergehenden Keuchhusten bekommen müssen. Eine Anzahl nicht für die Pertussis disponierter Masern- oder Scharlachkinder wird infolge der Anwesenheit des hämophilen Stäbchens vielleicht nur die Erscheinungen einer Bronchitis oder einer Bronchopneumonie davontragen, vielleicht auch überhaupt nicht in besonderer Weise darauf reagieren. Ein anderer disponierter Teil aber wird durch die Wirksamkeit des gleichen Bacillus den Keuchhusten bekommen. Dass man nicht selten bei Masernkindern jenes hämophile Stäbchen findet, würde mit der Tatsache in Einklang zu bringen sein, dass Masern-Kinder nicht selten auch gleichzeitig an Keuchhusten erkranken.

Ausschlaggebend für meine Annahme einer ätiologischen Bedeutung des hämophilen Stäbchens für den Keuchhusten bleibt die Konstanz seines Vorkommens im Sputum des Pertussis-Kranken, die im auffallenden Gegensatz steht zu den doch nur sporadisch erhobenen Befunden bei Masern, Scharlach, Diphtherie, Varicellen.

Vieles ist noch zu klären: Es ist zu achten, ob in der Umgebung der Influenza-Patienten die Keuchhusten-Erkrankungen sich häufen und umgekehrt, ferner ob Keuchhustenepidemien oft gleichzeitig oder im Zusammenhange mit Influenzaepidemien auftreten und umgekehrt, ob nicht viele von denjenigen Masernkindern, bei denen das hämophile Stäbchen gefunden wird, gleichzeitig auch an Keuchhusten leiden und anderes mehr. Das alles gilt, wenn wir eine Identität zwischen dem Influenzabacillus und unseren hämophilen Bacillus pertussis annehmen

und die ist freilich nach unseren heutigen bakteriologischen Kenntnissen wahrscheinlich.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Die Ergebnisse der mikroskopischen Sputum-Untersuchungen fast aller Autoren weisen darauf hin, dass es sich bei der Ätiologie des Keuchhustens um ein influenzaähnliches Stäbchen handelt. Nach meinen mehrfach bestätigten Untersuchungen halte ich die Annahme aufrecht, dass dieser Bacillus ein vom Influenza-bacillus weder morphologisch noch biologisch zu unterscheidendes, vermutlich mit ihm identisches Stäbchen ist.

Breslau, Dezember 1904.

3. Tierische Parasiten.

(1901—1903.)

Von

E. Peiper, Greifswald.

Trematodes.

Literatur.

1. Bays, Bilharzia haematobia. Brit. med. Journ. 1901. April 6.
2. Blanchard, R., Lésions du foie déterminées par la présence des douves. Bull. de l'acad. de méd. 1901. Nr. 29. pag. 204—212.
3. Bossuat, Les helminthes dans le foie. Thèse. Paris 1902.
4. Coles, Alfr., The Blood in cases affected with Filariasis and Bilharzia haematobia. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2158. pag. 1137—1138.
5. Douglas and Hardy, Some remarks on 50 cases of Bilharzia disease. The Lancet 1903. 10 Oct.
6. Duffek, Distomum hepaticum beim Menschen. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 30. pag. 772.
7. Duncan, Bilharzia-Erkrankung. Aus den ärztl. Gesellschaften Londons. April 1903. Deutsche med. Wochenschr. 1903. V. B. S. 240. (Hält die Behandlung mit Methylenblau für nutzlos.)
8. Egan, Bilharzia haematobia in Cape Colony. Brit. med. Journ 1901. pag. 880.
9. Goebel, Diagnostic des tumeurs bilharziennes de la vessie. Egypte méd. 1902. Mars.
10. Derselbe, Erfahrungen über die chirurgische Behandlung der Cystitis und der Blasentumoren bei Bilharziakrankheit. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. LXVI. 1903. Heft 3/4. S. 323. — Bilharzia et bilharziose. Semaine méd. Année XXIII. 1903. Nr. 1. pag. 3.
11. Derselbe, Pathologisch-anatomische und klinische Bemerkungen über Bilharziakrankheit. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1903. Nr. 3.
12. Gutsch, A case of haematuria due to bilharzia. Brit. med. Journ. 1900. Mai 19. Ref. Zentralbl. f. innere Med. 1900. S. 869.
13. Judron, Joseph Edward, Tape worms a possible cause of diabetes. Lancet Nr. 8.
14. Katsurada, Beitrag zur Kenntnis des Distomum spathulatum. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 1900. Bd. XVIII.
15. Derselbe, Beitrag zur Kenntnis des Distomum Westermann. Ibidem.

16. Lazarus-Barlow, W. S. and J. J. Douglas: Preliminary note on a phase in the life-history of *Bilharzia haematobia*. Brit. med. Journ. Jan. 8. pag. 15. 1908.
17. Lelean, *Bilharzia haematobia*. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2157. pag. 1086. Diskussion: Keogh, Gubbins, W. L. and Bryant, J. H.
18. Little, A case of *Bilharzia haematobia* in the Orange river Colony. Brit. med. Journ. 1901. pag. 212.
19. Lühe, Über die Fixierung der Helminthen an der Darmwandung ihrer Wirte und die dadurch verursachten pathol.-anatom. Veränderungen des Wirtsdarmes. Verh. d. V. intern. Zool. Kongr. 1902. S. 698.
20. Madden, A case of *Bilharzia* of the peritoneum. Journ. of trop. med. Vol. IV. 1901. pag. 143.
21. Madden, Frank Cole, A preliminary note on the presence of living adult *bilharzia* worms in *bilharzial* papillomata and in *bilharzial* fibrous tissue. Journ. of trop. med. Vol. VI. 1903. Nr. 7.
22. Manson, Report of a case of *Bilharzia* from the West Indies. Brit. med. Journ. 1902. 20 Dec.
23. Milton, F., Three lectures on *Bilharzia*. Journ. of tropical med. 1902. Nr. 11. p. 165—170.
24. Milton, Frank, *Bilharziosis* surgically considered. Lancet 1903. Vol. I. Nr. 18. pag. 866.
25. Odhner, Theodor, *Fasciolopsis Buski* (Lank) (= *Distomum crassum* Cobb.). Ein bisher wenig bekannter Parasit des Menschen in Ostasien. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Original. 1902. Bd. XXXI. S. 573.
26. Posnett, W. G., Tottenham, The geographical Distribution of *Bilharzia*. Journ. of Tropical. Medicine. Vol. IV. 1901. Nr. 19. pag. 318—319.
27. Powell, Artur, *Bilharzia* in India. Brit. med. Journ. Febr. 28. pag. 490.
28. Russell, A. E., Eosinophilia associated with *Bilharzia* disease. Lancet Dec. 6.
29. Stiles, Two trematores (*Monostomum lentis* and *Agamodistomum ophthalmobium*) parasitis in the human eye. U. S. Depart. of Agric. Bur. of animal inv. Bullet. Nr. 85. 1902.
30. Taniguchi, *Distomumerkrankung* des Gehirns mit Jacksonsche Epilepsie, Chorea und Athetose. Arch. f. Psych. Bd. 38. Heft 1.
31. v. Tappeiner, Über die Wirkung einiger Gifte auf den Leberegel (*Distomum hepaticum*). Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. in München. 1900. S. 97.
32. Williamson, *Bilharzia haematobia* in Cyprus. Brit. med. Journ. 1902. Nr. 2178. pag. 956. Ref. Zentralbl. f. B. XXXII. S. 625.

1. *Fasciola hepatica* L. 1758 (s. *Distomum hepaticum*. Retz. 1786). Zu den bisher bekannten Fällen, in welchen der Parasit beim Menschen beobachtet wurde, kommt ein neuer von Duffek (6) in Cilli beobachteter Fall, welcher tödlich verlief. Es fanden sich 50 Parasiten, daneben bestand eine eiterige, ulceröse Cholecystitis, Erweichung der Gallengänge und zahlreiche Leberabszesse. Es ist nicht ausgeschlossen, dass *Monostomum lentis* und *Agamodistomum ophthalmobium*, die einzigen bisher im menschlichen Auge gefundenen Trematodenlarven, junge Leberegel sind. Stiles (29) widmet den letztgenannten Parasiten eine erschöpfende Darstellung. *Arecolinum hydrobromicum* zeigt nach v. Tappeiner in 1—2 millionenfacher Verdünnung eine tödliche Wirkung auf den Leberegel. Innerlich angewandt bleibt das Mittel unwirksam, da es anscheinend nicht in die Gallengänge übertritt.

2. **Opisthorchis sinensis** Cobb. 1875 (s. *Distomum spathulatum* Leuck 1876). Der Parasit findet sich in einzelnen Gegenden Japans ausserordentlich häufig. In grosser Zahl hält er sich meist in den Gallengängen, seltener auch im Duodenum und Magen auf. In der Leber erzeugt er nach Katsurada (14) Veränderungen, welche der biliären Cirrhose gleichen. Für die Erkennung des Leidens ist wichtig, dass die Eier in den Fäces des Erkrankten auftreten. Die Eier umschliessen ein bewimpertes Miracidium. Über die Entwicklungsgeschichte und den Infektionsmodus ist nichts Näheres bekannt.

3. **Paragonimus westermani** Kerb. 1878 (s. *Distoma westerm.* Kerb. 1878). Der Parasit bewohnt nach Katsurada (14) ausser dem Menschen katzenartige Tiere und Hunde. In den Vereinigten Staaten von Nordamerika fand Ward den Parasiten ebenfalls bei der Katze. Oft wird er in Lungenhöhlen in mehreren Exemplaren gefunden. Die Lebensdauer des Parasiten scheint nur eine kurze zu sein. Katsurada verdanken wir eine genaue Beschreibung des Parasiten. Das Vorkommen der Eier des Parasiten im Gehirn ist schon wiederholt in Japan beobachtet worden. Taniguchi (30) beschreibt einen solchen Fall, bei welchem epileptische Anfälle nach Jacksonschem Typus, linksseitige Hemiparese mit Hemichorea und Athetose bestand. Im rechten Stirnlappen fanden sich zwei grössere fächerige Blasen, auch sonst im Hirn kleinere Cysten, die Eier von *Paragonimus* enthielten und von einer derben Wand eingesäumt waren.

4. **Fasciolopsis buski** Lankester 1857 (s. *Distomum buski* Lank. 1857). Der im Darm des Menschen parasitierende Parasit wurde unlängst von Odhner (25) des Näheren beschrieben. Im ganzen lagen 16 Exemplare vor, die einem siamesischen Knaben zu Bangkok abgegangen waren. Der Knabe hatte vor dem Abgange an hohem Fieber und typhoiden Symptomen gelitten. Die Infektion war wahrscheinlich auf den Büffelweideplätzen erfolgt. Im ganzen wurden bisher 7 Fälle und zwar von Budd-Lankester, Leidy, Cobbold, Odhner beobachtet.

5. **Schistosomum haematobium** Bilh. 1852 (s. *Distomum haematobium* Bilh.). Das Heimatland des Parasiten ist Afrika speziell Ägypten. Williamson (32) berichtet über das Vorkommen des Parasiten in Cyprus, Powell (27) in Indien, Manson (22) sah die Bilharziakrankheit bei einem 38jährigen Engländer auftreten, der in Westindien lebte und niemals in Afrika gewesen war. Douglas Hardy (5) und Russel beobachteten eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute und Abnahme der polymorphonukleären Zellen.

Goebel (11) gelang es, dreimal im Gewebe geschlechtsreife Würmer nachzuweisen, welche in eigenen Hohlräumen, nicht in den Venen,

liegen, die eines eigentlichen Endothels entbehren. Alle aufgefundenen Parasiten waren in Kopulation begriffene Pärchen. Auch die Eier fanden sich nicht in Blutgefäßen, sondern frei im Gewebe, wohin sie durch den Lymphstrom verschleppt worden waren. Die rasche Gerinnbarkeit des Blutes führt Goebel auf die Ausscheidung eines die Fibrinbildung fördernden Stoffes seitens der Würmer zurück.

Die Symptome waren bei 50 beobachteten Fällen meist leichter Art: unbestimmte Schmerzen, Harndrang und Hämaturie. Die Krankheitsdauer schwankte zwischen 9 Monaten und 2 Jahren. Die durch den Reiz der Distomeneier hervorgerufenen Blasengeschwülste haben ihren Sitz im Trigonum Lieutaudii und sind infolgedessen nicht leicht zu entfernen. Die Differentialdiagnose gegenüber anderen Blasengeschwülsten wird durch den Nachweis von Eiern erbracht. Goebel (10) empfiehlt bei den schweren Formen der Bilharziacystitis die Sectio alta und Auskratzung der Blase. Die Operation kommt besonders bei Blasengeschwülsten dieser Abkunft in Betracht. Der Nachteil einer späteren Fistel ist gering gegenüber den Qualen der Kranken. Von der inneren Behandlung mit Methyläther hat Duncan keinen Erfolg bei Bilharzia gesehen. Madden (20) sah nach Vornahme einer Probepylorotomie Verkleinerung und schliessliches Verschwinden eines in der Wand des Kolons eingelagerten Tumors. Der Tumor war nicht exstirpiert worden, weil er für ein Sarkom gehalten wurde. Zahlreiche in Netz und Peritoneum eingelagerte Knötchen erwiesen sich aber nicht als Sarkome, sondern aus Hunderten von Bilharziaeiern bestehend, so dass der Schluss nahe lag, auch den obigen Tumor als Bilharziatumor aufzufassen.

Cestodes.

Literatur.

1. Asam, W., *Taenia cucumerina* bei einem Kinde. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 8. S. 334—335.
2. Askanazy, M., Über die pathologisch-anatomische Wirkung der Hirncysticerken. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 24. 1902.
3. Ausset, E., Helminthiase intestinale. Echo med. du Nord VII. 2. 1903.
4. Bard, L'anémie pernicieuse bothriocéphalique. Semaine méd. 23 Juillet 1902.
5. Bendix, *Bothriocephalus latus*. Deutsche med. Wochenschr. 1902. V. Bd. S. 205.
6. Black, R. Sinclair, A case of cysticercus cellulosae causing insanity. Journ. of ment. sc. Vol. XLIX. 1903. Nr. 204.
7. Blanchard, R., Du rôle des eaux et des légumes dans l'étiologie de l'helminthiase intestinale. Arch. d. Paras. T. III. 1900. pag. 485.
8. Derselbe, Climat. Hygiène Maladies. (Madagaskar au début du XX. siècle 8°. Paris. Société d'édition scientifique et littéraire.) 1902. pag. 387—452. Fig. 231—251.
9. Bossuat, E., Les helminthes dans le foie. Thèse. Paris 1902.
10. Braun, Max, Die tierischen Parasiten des Menschen. Ein Handbuch für Studierende und Ärzte. 3., verm. u. verb. Aufl. gr. 8°.

11. Breazzano, A., Sul rostello delle Davainaea. Contributo alla morfologia del rostello. (Atti della R. Accademia delle Scienze fisiche e mat. di Napoli. ser. II. Vol. XI. Nr. 8. pag. 1—7. Tav. 1.)
12. Bronn, Klassen und Ordnungen des Tierreichs. IV. Bd. Vermes. von Braun. S. 1612.
13. Brumpt, E., Notes et observations sur les maladies parasitaires. Note complémentaire par R. Blanchard. Arch. de paras. T. V. 1902. pag. 460.
14. Calamida, Weitere Untersuchungen über das Gift der Tänien. Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Paras. Bd. XXX. S. 374.
15. Cao, La pretesa tossicità dei succhi degli elminti intestinali. La Riforma medica 1901. Nr. 217. 219. ref. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Ther. B. S. 282.
16. Casodi, Cysticercus cell. (Rudolphi) multiplice intracranico. Rid. Crit. di clinica med. 1900. Vol. I. Nr. 10 u. 11. ref. Z. f. B.
17. Courmont, Jules et André, Sur un cas d'anémie pernicieuse à bothriocéphale. Journ. de physiol. et de path. gén. T. V. 1903. Nr. 2. pag. 853—859.
18. v. Czyhlarz, Ein Fall von Cysticercus im 4. Gehirnventrikel. Wiener klin. Rundschau 1899. Nr. 38.
19. Daniels, Notes on intestinal worms in natives of British Africa. Journ. of tropic. med. Vol. IV. 1901. Nr. 12.
20. Dirksen, E., Über schwere Anämie durch Taenia solium. Deutsche med. Wochenschrift 1903. Nr. 39. Jahrg. XXIX.
21. Drivon, J., Les ténias dans la région lyonnaise. Lyon. méd. 1902. Nr. 18, 19. pag. 601—660, 697—703.
22. Eleven, Miscellaneous Papers on Animal Parasites. 8°. 61 pag. 38 Figg. 5 Tab. Washington 1902. (U. S. Departement of Agriculture. Bureau of Animal Industry. Bulletin Nr. 35.)
23. Farland, Joseph, A case of bothriocephalus latus. (Proceed. of the pathol. Soc. of Philad. N. S. V. 4. pag. 111. Febr.)
24. Fëdorov, L'anémie bothriocephalique. Arch. de par. T. VI. 1902. Nr. 2. pag. 207.
25. Festa, Rocco: Forme eclampsiche, tetaniche e meningitiche da elmintiasi con auto-intossicazione gastro-intestinale. (Gazz. degli Osped. XXIII. 51.)
26. Gallemmaerts, Sur le cysticerque de l'oeil. (Policlinique 1901. 15. Jan.)
27. Galli-Valerio, Notes de parasitologie. Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Paras. Bd. XXVII. 1900. S. 305.
28. Galli-Valerio, B., Bothriocephalus latus Brems. chez le chat. Zentralbl. f. Bakteriöl. Orig. Bd. XXXII. 1902. S. 285—287.
29. Ganny, Thomas, W. F., Beef worm in the orbital cavity. Lancet. Jan. 4. 1902.
30. Gotthilf, Ein Fall von Vergiftung durch Extractum Filicis maris. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 27.
31. Görl, Cysticercus cellulosae. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 228.
32. Guyer, On the structure of Taenia conf. Ward. Zool. Jahrb. Abteilung f. System., Geogr. u. Biol. XI. 1898.
33. Hartmann, F., Cysticercosis cerebri (mit vorwiegender Beteiligung der Parietalhinde), diagnostiziert durch die Lumbalpunktion. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 21. S. 547.
34. Hauenschild, W., Tierische Parasiten. Jahresber. über d. Leistung. u. Fortschr. im Gebiete d. Ophthalm. Jahrg. XXXII. 1901. S. 248—253.) (Echinokokken u. Cysticerken.)
35. Helbing, Pseudotuberkulose des Bauchfells durch Tanienseier. Berliner klin. Wochenschrift 1899. S. 714.

(Helbing fand in einem bei einer Blinddarmoperation exstirpierten Netzstücke in den Interstitien des Fettgewebes ein Granulationsgewebe mit zahlreichen Riesenzellen. Bei der Färbung auf Tuberkelbazillen zeigten sich kugelige Gebilde, welche sich so-

- fort als Tänien Eier erwiesen. Die Eingangsporte für die Eier war ohne Zweifel der perforierte Processus vermiformis.)
36. Hudson, C., Myiasis intestinalis. Brit. med. Journ. Jan. 17. pag. 133. 1903.
 37. Jawein, Ein durch Bandwürmer hervorgerufener Fall progressiver perniziöser Anämie. Bolnitschn. gas. Botkina. 1900. Nr. 80. russa.
 38. Derselbe, Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körnchen und der polychromatophilen Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 35.
 39. Kalaschnikow, Ein Fall von *Cysticercus cellulosae* unter der Retina. Wratsch. 1901. Nr. 51. L. B. der deutschen med. Wochenschr. 1902. S. 89.
 40. Kowalewski, Mieczyslaw, Materyaly de fauny helmintologicznej pasorzytniczey-polskiej III. (Osobne odbicie z. T. XXXVI. Sprawozdan Komisji fizograficznej Akademii Umiejetnosci w Krakowie. 1902. pag. 21—30.)
 41. Köhl, *Taenia cucumerina* bei einem 6 Wochen alten Kinde. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 4.
 42. Kurimoto, *Diplogon. grandis*. Zeitschr. f. klin. Med. XL. 1900. S. 1.
 43. Lannois, Dermographisme chez les épileptiques atteints d'helminthiase intestinale. (Nouv. Iconogr. de la Salp. XIV. 1903. pag. 207. May-Juni.
 44. Lasne-Desvarellès, A., Helminthiase, symptomatologie. Thèse. Paris 1902.
 45. Levi, L. et Louis Lemaire, Un cas de ladrerie cérébrale. Nouv. Iconogr. de la Salp. XIV. 1901. pag. 82. Janv.-Févr.
 46. Limasset, H., Essai sur l'éosinophilie dans le parasitisme vermieux chez l'homme. (Thèse.) Paris 1901.
 47. von Linstow, *Taenia asiatica*, eine neue Taenie des Menschen. Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Paras. Bd. 29. S. 982.
 - 47a. Derselbe, Zwei neue Parasiten des Menschen. Ib. Bd. 31. Orig. S. 768.
 48. Derselbe, Bericht über die wissenschaftlichen Leistungen in der Naturgeschichte der Helminthen im Jahre 1894. (Arch. f. Naturg. Jahrg. LXI. 1895 (1892) Bd. II. Heft 8. S. 1—48.)
 49. Derselbe, im Jahre 1895. (Ibid. S. 49—92.)
 50. Derselbe, im Jahre 1896. (Ibid. S. 93—136.)
 51. De Luna, G., Paralisi multipli et elmintiasi. (Gazz. degli Osped. XLIII. 42.
 52. Louwerier, J., Laboebitten tegen taenia. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië. XLI. 5. blz. 732.
 53. Marchand, Cysticerken im Gehirn. Deutsche med. Wochenschr. V. Bd. S. 86.
 54. Maydl, *Cysticercus cerebri*. Extirpation. Heilung. Wiener klin. Rundschau 1901. Nr. 16.
 55. Messineo und Calamida, Über das Gift der Tänien. Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Paras. Bd. XXX. S. 346.
 56. Mingazzini, Pio, Ricerche sul veleno degli Elminti intestinali. (Rassegna Internaz. d. Medicina moderna Anno II. Nr. 6. Catania 1901. 8°. 20 pag.
 57. Neveu-Lemaire, M., Sur deux Ténias triédres. (Arch. de Paras. T. III. 1900. Nr. 3. pag. 492—508.)
 58. v. Oefele, F., Studien über die altägyptische Parasitologie. 2. Teil. Innere Parasiten. Arch. de par. T. III. 1902. pag. 461—503.
 59. Oelkers, Über das Vorkommen von Quecksilber in den Bandwürmern eines mit Quecksilber behandelten Syphilitikers. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. VII. S. 209.
 60. Orłowski, Beitrag zur Kenntnis der perniziösen Anämie, hervorgerufen durch *Bothriocephalus latius*, nebst Bemerkungen über die anämischen Herzgeräusche. Przegl. lekaraki poln. 1903. Nr. 12. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1903. L. pag. 91.
 61. Oschmann, Ein Fall von freiem Gehirncoystercercus, kombiniert mit Ependymitis nodulosa. Inaug.-Diss. Würzburg 1901.
 62. Papi, Di una non commune manifestazione nel decoso dell' elmintiasi intestinale. Gaz. d. osped. 1900. 10 giugno.

63. Parona, Interno a centocinquanta cestoidi dell uomo raccolti a Milano. Giornale delle R. Acad. med. di Torino 1899. Nr. 12. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. XXX. S. 584.
64. Derselbe, Caso di „Cysticercus cell. (Rudolph)“ multiplice intracranico. Riv. Critica di clinica medica. 1900. Vol. I. Nr. 10, 11.
65. Pauli, Deutsche med. Wochenschr. 1902. V. B. S. 16.
- 65a. Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels Spez. Pathol. u. Therap. Bd. VII. II. Aufl. 1904.
66. Pelagatti, Cysticercus cellulosa der Haut. Giorn. ital. delle mal. vesi e della pelle. XXXV. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1901.
67. Pichler, Über einen Fall von Cysticerken im Rückenmark des Menschen. Prager med. Wochenschr. 1900. Nr. 16.
68. Plehn, Friedr., Tierische Parasiten des Menschen in den Tropen. Plehn, Friedr. Tropenhygiene mit besonderer Berücksichtigung der deutschen Kolonien. 8°. Jena (G. Fischer). 1902. XII. Vorles. S. 141—151.
69. Previtera, S., Due casi probabili di Taenia leptocephala nei minatori delle zolfare. Boll. Accad. Gioenia sc. nat. Catania. (N. S.) Fasc. LXIII. 1900. pag. 9—11.
70. Rabinowitsch, G. A., Ein Fall von Cysticercus unter der Bindehaut des Augapfels. Westn. oftalm. 1. — Revue d. russ. med. Zeitschr. 5.
71. Richl, Über mehrfaches Vorkommen der T. saginata beim Menschen. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 52.
72. Riesmann, David, A specimen of botriocephalus latus. Proceed. of the pathol. Soc. of Philad. N. S. V. 3. pag. 28. Jan.
73. Rizzo, Agostino, Un caso di cisticercosi cerebrale multipla. Gazz. degli Osped. XXII. 84.
74. Rosenblatt, W., Über Cysticerken-Meningitis bei Cysticercus racemosus des Zentralnervensystems. Deutsche Zeitschr. f. Nervenkrankh. XXII. 3 u. 4. S. 846.
75. Rosenquist, Stoffwechseluntersuchungen bei Bothriocephalusanämie. Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 589 u. 666.
76. Rosenqvist, Emil, Über den Eiweißstoffwechsel bei der perniziösen Anämie, mit spezieller Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLIX. 1903. Heft 1—4.
77. Runte, Ein Fall von freiem Gehirncysticercus kombiniert mit Ependymitis nodulosa. Inaug.-Diss. Würzburg 1901.
78. Sabrazès et Koehler, Régurgitation matutinale d'anneaux de ténia. Arch. de paras. T. III. 1900. Nr. 4. pag. 578.
79. Sawjalow, W., Über das Blut bei Anaemia gravis ex bothriocephalo. Petersb. med. Wochenschr. N. F. XVIII. 27.
80. Schödte, Nicolai, Bandwürmer im Kindesalter. Hospitalstiden 1902. Nr. 42.
81. Schor, M., Contribution à l'étude du Bothriocephalus latus Brems. Sa distribution dans le canton de Naud. Thèse. Lausanne 1902.
82. Siebs, Zwei Fälle von freiem Cysticercus des Gehirns. Inaug.-Diss. Freiburg 1901.
83. Smith, Allen J., Notes upon several unusual larval insects occurring as parasites in man. Med. news. LXXXI. 23. pag. 1060. Dec.
84. Sobotta, E., Vergleich über die Wirksamkeit verschiedener Bandwurmmittel, nebst Versuchen, das Ricinusöl bei der Bandwurmkur teilweise durch andere Abführmittel zu ersetzen. Therap. Monatsh. XVI. L. S. 407.
85. Sonnenschein, Taenia cucumerina s. elliptica bei einem sechs Monate alten Kinde. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 52.
86. Spadiglieri, Joh., Die Rinderfinnen im Schlachthause der Stadt Triest. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. XIII. 1903. Heft 5. S. 186.
87. Styles, Ch. W. and Taylor, L., A larval cestode (Sparganum Mansoni) of man, which may possibly occur in retourning American troops. U. S. Depart. of Agric. Bur. of anim. ind. Bull. 1902. Nr. 35. pag. 47—56.

88. Styles, Ch. W. and Taylor, L., An adult cestode (*Diplogonoporus grandis*) of man which may possibly occur in returning American troops. *Ib.* Nr. 35. pag. 43—47.
89. Stiles, Ch. Wardell, Zoology in the Medical School Curriculum. *Journ. of the Americ. Med. Associat.* Vol. XXXVI. 1901. Nr. 22. pag. 1538—1540.
90. Stiles, Ch. Wardell and Hassal Albert, Index-Catalogue of Medical and Veterinary Zoology Part. I. Authors: A. to Acevedo. 8°. 46 pag. Washington 1902. U. L. Depart. of Agric. Bureau of Animal Industry. Bull. 89.
91. Stress, Ein Fall von *Cysticercus racemosus* des Gehirns. *Inaug.-Dissert.* 1901. Erlangen.
92. Sullivan, W. C., A case of *Cysticercus* of the brain. *Journ. of ment. sc.* Vol. XLIX. 1903. Nr. 204.
93. Süsskind, Beitrag zur Differentialdiagnose des *Cysticercus intraocularis*. *Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.* 1903. S. 158.
94. Szczybalsky, Ein Fall von *Cysticercus racemosus* des Gehirns, mit *Arteriitis giganteo-cellularis*. *Inaug.-Diss.* Heidelberg 1901.
95. Treutlein, *Cysticercus racemosus* an der Gehirnbasis. *Ärztl. Bez.-Ver. zu Erlangen. Münch. med. Wochenschr.* 1901. S. 1427.
96. Vaulleopard, A., Étude expérimentale et critique sur lection des helminthes. I Cestodes et nématodes. *Bullet. de la soc. linn. de la Normandie.* T. IV. 1901. pag. 84—142.
97. Verdun, Aperçu général des divers modes d'action des helminthes sur l'organisme. *Echo méd. du Nord.* 1901.
98. Volovatz, E., Ladrerie an cysticercose chez l'homme. *Société d'éditions scientifiques* 1902. Paris.
99. Ward, Precision in the determination of human parasites. *Tabelle der Endo- und Ektoparasiten des menschlichen Organismus und ihre geographische Verbreitung.* *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. 15. Okt.
100. Weinland, E., Über den Glykogengehalt einiger parasitischer Würmer. *Zeitschr. f. Biologie.* Bd. XLI. (N. F. Bd. XXIII.) 1901. S. 69—74.
101. Willson, Robert N., Multiple infection by the *botriocephalus latus*. *Proceed. of the pathol. Soc. of Philad.* N. S. V. 7. pag. 244. Aug.
102. Derselbe, *Bothriocephalus latus*. Report of a case of double infection with a discussion of the causation of primary and secondary pernicious anemia. *Amer. Journ. of med. Soc.* CXXIV. 2. pag. 262. Aug.
103. Ziemann, Beitrag zur Pathologie der warmen Länder mit besonderer Berücksichtigung der Cap-Verdischen Inseln. *Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hyg.* Bd. VI. 1902. S. 271—278.
104. Zinn, W., Tödliche Anämie durch *Bothriocephalus latus*. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. Nr. 15. S. 264.
105. Zoologischer Jahresbericht für 1901. Herausgeg. von der Zool. Station zu Neapel. Redigiert von Prof. Paul Mayer. 8°. VIII. Berlin. (B. Friedländer u. Sohn) 1902.
106. Zschokke, F., *Hymenolepis (Drepanidotaenia) lanceolata* Bloch, aus Ente und Gans als Parasit des Menschen. *Zool. Anzeiger* 1902. Nr. 670. S. 337.
107. Derselbe, Ein neuer Fall von *Dipylidium caninum* (L.) beim Menschen. *Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Orig.* Bd. XXXIV. S. 42.

Allgemeines.

Die Zahl der beim Menschen parasitierenden Cestoden ist abermals durch Auffindung bisher unbekannter vermehrt worden. Zu den von Ward (99), Guyer (32) und v. Linstow (Jahrgang II u. VII)

beschriebenen *Taenia confusa* Ward 1896 und *Taenia africana* v. Linstow 1900 kommen hinzu:

Taenia hominis n. sp., eine Tania des Menschen, welche aus Aschabad stammt. Am Scheitel befindet sich ein tief in den Skolex eindringendes, rudimentäres, nicht prominentes Rostellum ohne Haken. Die Saugnäpfe bilden auf Querschnitten regelmässige Kreise. Ein ringförmiger Wulst findet sich hinter den Saugnäpfen. Es scheint das Vorderende einer grossen Tanie vorzuliegen. Proglottidenkette 77 mm lang, hinter dem Skolex 1,11 mm breit. Die dorsale und ventrale Rindenschicht ebenso breit wie die Marksicht. Im Querschnitt sieht man jederseits ein grosses und nach innen davon ein kleines Gefäss. Die Geschlechtsorgane waren noch nicht entwickelt. Die neu beschriebene Tanie unterscheidet sich in ihrem Bau von der *Taenia asiatica* und *Taenia saginata* (v. Linstow [47a]).

Hymenolepis lanceolata Bloch 1782 (siehe *Drepanidotaenia lanceolata*, Railliet 1892). Der Parasit ging unlängst in zwei Exemplaren einem zwölfjährigen Knaben in Breslau ab. Skolex wurde nicht gefunden. Die Länge der Kette betrug 85—90 mm, die grösste Breite 8,5 und 12 mm. Segmentzahl ungefähr 300. Alle Proglottiden sind bedeutend breiter als lang. Die blattartig dünne Strobila spitzt sich nach vorn etwas zu, nach hinten verläuft sie in gleichmässiger Breite und schliesst abgerundet. Die Eier sind oval; sie besitzen die für das Genus *Hymenolepis* charakteristische, voneinander abstehenden Hüllen. Als Zwischenwirt benutzt der Parasit Copepoden des süsssen Wassers und wandert mit diesen in den Darmkanal von Enten und Gänsen. Gelegentlich wandern die Cysticerkoiden, wie der obige von Zschokke (106) mitgeteilte Fall lehrt, auch in den Darmtraktus des Menschen ein.

Davainea asiatica v. Linstow 1901. Von Anger in Aschabad wurde eine Tanie gefunden, welche v. Linstow (47) beschreibt. Das Exemplar ist 298 mm lang; alle Glieder sind breiter als lang. Die vordersten Proglottiden haben eine Breite von 0,17 mm bei einer nicht erkennbaren Länge. Weiterhin wächst die Breite von 0,67—1,78 mm, die Länge allmählich bis 0,99 mm. Der Hinterrand überragt etwas den Anfang der folgenden. Skolex nicht vorhanden. Etwa 35 mm vom Vorderende beginnt die Geschlechtsreife. Geschlechtsöffnungen einseitig und randständig. Der Uterus ist in grosse, unregelmässige Eiballen aufgelöst, deren man in jeder 60—70 zählt. Reife Eier waren nicht vorhanden.

Dipylidium caninum L. 1758 (s. *T. cucumerina* Bloch 1782) wurde bisher vorzugsweise bei Kindern im Alter von 7 Wochen bis 14 Jahren beobachtet. Von 24 Fällen beziehen sich 21 auf die Infektion im zar-

testen Alter von höchstens 3 Jahren, die übrigen drei verteilen sich auf Kinder von 8, 13 und 14 Jahren. In neun Fällen trat der Parasit bei Kindern unter sechs Monaten auf. In der Schweiz wurde nach Zschokke (107) bisher nur zweimal der Wurm bei Kindern, hingegen viermal bei Erwachsenen gefunden. Ausserhalb der Schweiz wurde der Parasit nur von Blanchard und Cobbold bei Erwachsenen gefunden. Zschokke teilt einen neuen Fall von *Dipylidium caninum* beim Erwachsenen mit, welcher in Basel zur Beobachtung kam. Braun (10) erhielt aus London Proglottiden derselben Tänie, die einem Kinde abgegangen waren. Asam (1) beobachtete den Parasiten bei einem Kinde in Murnau.

Der bisher als besondere Art angeführte *Bothriocephalus cristatus* Davaine 1874 hat sich nach den Untersuchungen von R. Blanchard und Galli-Valerio (27) als *Dibothriocephalus latus* erwiesen. Der letztgenannte Forscher fand ein Exemplar von *Dibothriocephalus latus* im Darm der Katze. Bendix (5) sah in Berlin bei einem fünfjährigen Kinde, welches Berlin nie verlassen hatte, das Auftreten eines *Dibothriocephalus latus*. Marie Schor (81) wies die ausserordentliche Verbreitung des *Dibothriocephalus* im Kanton Vaud nach.

Ein weiterer Fall wurde bei einem sechs Wochen alten Kinde von O. Köhl in Naila (Bayern) beobachtet.

Neveu-Lemaire (52) beschreibt zwei Fälle von Dreikantigkeit bei *Taenia saginata*. In beiden Fällen waren die Proglottiden bilateral symmetrisch. Die meisten Proglottiden besaßen nur einen Genitalporus. Verf. nimmt noch an, dass die dreikantigen Tánien aus zwölfhakigen *Oncosphären* hervorgehen, eine Behauptung, welche durch Braun als irrtümlich schon früher erwiesen wurde.

Schiödte (80) konnte in den Jahren 1878 bis 1902 nur bei 48 Kindern in den Kopenhagener Krankenhäusern das Vorhandensein von Bandwürmern konstatieren; bei keinem Kinde lag mehr als eine Tänie vor. Fast in allen Fällen mit Ausnahme von drei Fällen von *Taenia solium* lag *Taenia saginata* vor. Vereinzelt kam *Dibothriocephalus*, *Hymenolepis diminuta* und *Dipylidium caninum* vor. Die letztgenannte Tänie fand Schiödte bei einem zweijährigen Mädchen; er erwähnt ferner einen Fall bei einem einjährigen Knaben. In Dänemark wurden bisher 19 Fälle von *Dipylidium* beschrieben. Neuerdings wurde von Sonnenschein (85) bei einem sechs Monate alten Kinde ein *Dipylidium caninum* beobachtet.

Previtera (69) fand in den Bergwerken von Muglia bei Catania in 75 % der untersuchten Stühle *Anchylostomum* fast stets vergesellschaftet mit Askariden und Trichocephalen; Oxyuren fanden sich fast konstant; Cystotánien wurden in 25 % gefunden und zwar *T. solium*

häufiger wie *T. saginata*. In zwei Fällen wurden Eier gefunden, welche Previtera als solche von *Hymenolepis diminuta* ansehen zu müssen glaubte. Der Bandwurm konnte jedoch nicht gefunden werden. Drivon (21) berichtet über die Verbreitung der Cestoden in Lyon. Riehl (71) trieb einem Patienten zwei Exemplare der *T. saginata* ab.

Das Seltenerwerden der *T. solium* konnte Parona (64) auch in Italien konstatieren. Unter 150 in Mailand gesammelten Cestoden wurde in 80,5% *T. saginata*, in 7,3% *T. solium* gefunden. Unter 513 von italienischen Helminthologen beobachteten Fällen wurde *T. saginata* in 77,3%, *T. solium* in 13,8% und *Dibothriocephalus latus* in 5% der Fälle gefunden. Drivon (21) berichtet über die Verbreitung der Tänien in Lyon.

Eine schiefergrau gefärbte Tänie eines an einer Bleiintoxikation leidenden Patienten wurde jüngst von Pauli (65) demonstriert. Die Farbe dürfte auf eine Schwefelverbindung mit Blei zurückzuführen sein. Den Übergang von Quecksilber in den Bandwurm eines mit Quecksilber behandelten Syphilitikers hat Oelkers (59) seiner Zeit beschrieben.

Von S. Weiland (100) wurden Askariden und Tänien auf ihren Glykogengehalt untersucht. Derselbe war ein sehr hoher. Die *T. expansa* zeigte 1,5—4,7% des frischen Tieres, die Askariden 4,2—7,1% Glykogen. Die Tiere sind sehr wasserreich; die Tänien enthalten nur 7,8—10,5% Trockensubstanz, die Askariden 21%. Das Glykogen macht $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der gesamten Trockensubstanz aus.

Verunreinigtes Wasser, rohe Gemüse vermitteln wohl nicht selten den Import der Helminthen in den menschlichen Darmtraktus. Nach R. Blanchard (8) gelangen mit verunreinigtem Wasser oder rohen Gemüsen in den Menschen die Eier der Cestoden, der *Cysticercus cellulosae*, *Echinococcus polymorphus*, die Larve der *Taenia echinococcus* und des *Bothriocephalus Mansonii* (?), deren Entwicklung übrigens noch unbekannt ist; ferner: *Ascaris lumbricoides*, *A. mystax* und *maritima*, *Oxyuris vermicularis*, *Trichocephalus trichiurus*, vielleicht auch *Strongylus apri* und *Gnathostomum siamense*. Von den Linguatuliden nennt Blanchard: *Pentastomum denticulatum*, *Porocephalus constrictus*. Durch dieselben Medien werden übertragen die Larven aller im Menschen lebenden Trematoden, ferner *Uncinaria duodenalis* und *Strongylus intestinalis*. Mit dem Trinkwasser gelangen jedenfalls auch vielfach Pseudoparasiten in den Menschen. Blanchard führt an die *Gordius*arten und *Limnatis nilotica*.

Zahlreich sind die Fälle, in welchen Cysticerken beim Menschen beobachtet worden sind. Besonders bevorzugt ist das Gehirn. Die

Gehirnhäute zeigen oft die Zeichen der chronischen Entzündung. Askanazy (2) fand wiederholt bei Gehirncysticerken eine der syphilitischen Arteriitis cerebialis (Heubner) ganz ähnliche Endarteriitis obliterans. Ein gleicher Fall wird von Szczybalski (94) beschrieben. Runte (77) und Oschmann (61) beschrieben Fälle von freiem Gehirncysticercus mit Ependymitis nodulosa. Der Cysticercus racemosus wurde von Stoess (91) und Treutlein (95) beschrieben.

Die von Siebs (82) mitgeteilten Fälle von Gehirncysticerkose erweckten durch ihr psychisches Verhalten: Stumpfheit, Desorientiertheit, Urteilslosigkeit, Interesselosigkeit usw., den Verdacht auf Erkrankung an progressiver Paralyse, zumal auch in einem Falle träge Pupillenreaktion, leichte Störungen im Facialis-, Hypoglossus- und Glossopharyngeusgebiet, Steigerung der Patellarreflexe vorhanden waren.

Weitere Fälle von Gehirncysticerken beschreiben Rizzo (73), Parona (64), v. Czyhlarz (18), (Verschluss des Foramen magendi, Hydrocephalus), Levi-Lemaire (45), Sullivan (92). Maydl (54) entfernte einen Cysticercus, welcher zu schweren Erscheinungen geführt hatte, aus der rechten präzentralen Windung mit Erfolg. Der Kranke litt gleichzeitig an Hautcysticerken. Hartmann (33) gelang es, die Diagnose eines Gehirncysticercus durch die Lumbalpunktion zu stellen. Aus dem Stichkanal trat ein Cysticercus. Aus diesem Befund schloss Hartmann, dass auch die cerebralen Symptome durch Cysticerken hervorgerufen seien.

Cysticerken im IV. Ventrikel können durch Verschluss des Aqueductus Sylvii plötzlich den Tod veranlassen. Marchand (52).

In einem Falle von Cysticerkosis des Gehirnes, den Pichler (67) beschreibt, fanden sich je ein Cysticercus im XI. Dorsalsegment in den Hintersträngen, sowie im I. Lumbalsegment im rechten Hinterhorn und ein Parasit in der schmalen Zone des rechten Seitenstranges, ohne dass klinisch spinale Erscheinungen vorgelegen hatten.

Einen Beitrag zur Differentialdiagnose des Cysticercus intraocularis gibt Süsskind (93). Unter der Bindehaut des Augapfels sah Rabinowitsch (70) einen Cysticercus.

Ein weiterer Fall wird von Gallemaerts (26) angeführt.

Kalaschnikow (39) sah einen Cysticercus unter der Retina. Nach Hauenschild (34) trat bei einem Patienten, welcher früher an *Taenia solium* gelitten hatte, ein Cysticercus intraocularis auf. Nach demselben Autor extrahierte Mattussonski eine Linse, in welcher ein Cysticercus sich befand.

Pelagatti (66) empfiehlt bei allgemeiner Cysticerkose die innerliche Behandlung mit 40—60 cg Farnkrautextrakt.

Volovatz (58) bespricht die Cysticerkose des Menschen.

Eine ausführliche Beschreibung der Symptomatologie der Cestoden, Nematoden, Dipteren und Myriopoden gibt Lasne-Desvareilles (44). Im Vordergrund des Interesses steht die Frage der

Toxität.

Messineo und Calamida (55) zerstampften frische, gereinigte Tänien und liessen die Masse 15—16 Stunden bei 40—45° stehen. Auf Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde übertragen rief das Filtrat allgemeine Abgeschlagenheit, Konvulsionen, Parese der Hinterbeine und Erniedrigung der Temperatur hervor. Die Tiere erholten sich nach 24 Stunden. In einer zweiten Versuchsreihe wurden die gereinigten Tänien zerstampft und durch eine Berkefeldsche Kerze filtriert und injiziert und zwar mit dem gleichen Resultate. Die Verf. sehen in den beobachteten Symptomen die Wirkungen eines spezifischen Giftes. In einer weiteren Arbeit bestätigte Calamida (14) die ersten Befunde und beschreibt die weiteren Eigenschaften, besonders die hämolytischen und chemotaktischen. Calamida lässt es dahingestellt, ob das Gift direkt von den Parasiten erzeugt wird oder das letzte Produkt ihres Stoffwechsels darstellt. Messineo (55) arbeitete später mit durch Alkohol, Glycerin oder Wasser gewonnenen Tänienextrakten. Dieselben wirkten auf die Nerven der Untersuchungsobjekte Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und Tauben deprimierend und irritierend.

Nach Cao (15) wirkt der Helminthensaft von Tänien, Askariden, Echinorhynchus, Echinococcus nur dann tödlich auf die Versuchstiere, wenn gleichzeitig pathogene Keime mit eingespritzt werden. Es liegt demnach keine Intoxikation, sondern eine Infektion vor.

Die übrigen Untersuchungen über das Helminthengift, denen Peiper freilich nur eigene negative Resultate über die von ihm ausgeführten Untersuchungen hinzufügen könnte, haben somit zu einem sicheren Nachweise des Giftes nicht geführt. Dass dasselbe vorhanden ist, lehren zahlreiche klinische Untersuchungen.

Vereinzelt sind die Fälle, in welchen durch andere Cestoden, als durch *Dibothriocephalus latus*, schwerere auf toxische Einwirkung zurückzuführende Symptome beobachtet wurden. So berichtete Dirksen (20) über einen Fall schwerer Anämie, hervorgerufen durch zahlreiche Exemplare von *Taenia solium*.

Schwere zum Teil tödlich verlaufende Fälle von *Bothriocephalus*-anämie wurden mehrfach (Courmont-André (17), Farland (23), Biermann (72), Bard (4), Fedorov (24), Orłowski (60), Willson (101) beobachtet und genau beschrieben. In dem von Zinn (20) mitgeteilten Fällen wurde die meist tödlich verlaufende Anämie auf die Anwesenheit

mehrerer Parasiten zurückgeführt. Zinn schliesst sich der Ansicht von Schaumann und Tallquist an, dass die Stoffwechselprodukte der Parasiten auflösende Wirkung auf die roten Blutkörperchen ausüben. Das sehr wässrige Blut zeigte kurz vor dem Tode 12% Hgb., 0,72 Millionen rote und etwas über 5000 weisse Blutkörperchen.

Sawjalow (79) berichtet, dass in einem von ihm beobachteten Falle von Bothriocephalusanämie die Erythrocyten fetthaltig waren, ein Befund, den auch Erben gemacht zu haben scheint. Die Kaliumverarmung betrachtet Sawjalow als eine Folge von Verminderung der roten Blutkörperchen, die ja, wie der Fall von Zinn lehrt, eine enorme sein kann.

Nicht minder interessant ist ein Fall von schwerer Bothriocephalusanämie, welche Jawein (37) beschreibt. In dem ziemlich hoffnungslosen Falle trat nach Abtreibung des Bandwurmes keine Besserung ein, dann erfolgte plötzlich eine Besserung nach dem Einsetzen einer katarhalischen Pneumonie. Auf Grund der genauen Blutuntersuchungen kommt Jawein zu der Annahme, dass die basophilen Körnchen nur in jungen roten Blutkörperchen auftreten, also Regenerationserscheinungen sind, ebenso wie die polychromatophile Degeneration. Jawein ist nicht der Grawitzschen Ansicht, dass das Erscheinen von punktierten Erythrocyten durch die Wirkung von Blutgiften bedingt wird.

In sehr eingehender Weise berichtet Rosenquist (76) über Stoffwechseluntersuchungen bei Bothriocephalusanämie. Rosenquist konstatierte eine deutliche Steigerung des Eiweisszerfalles vor der Abtreibung in 11 von 15 Fällen; nach der Abtreibung der Parasiten setzte der Eiweissansatz wiederum ein. Eine Stickstoffretention infolge chronischer Unterernährung lag übrigens nicht vor. Die Stickstoffverluste werden nicht aus dem Blut allein, sondern auch aus anderen Geweben, welche zur Einschmelzung gelangen, erfolgen müssen. Rosenquist kommt zu dem Schlusse, dass der Eiweisszerfall toxogen ist. In drei anderen Fällen von kryptogenetischer perniziöser Anämie fanden sich ähnliche Verhältnisse des Eiweisszerfalles, der gesteigerte Umsatz war aber nicht so konstant, wie bei der Bothriocephalusanämie.

Das Auftreten der Eosinophilie bei Helminthiasis ist bekanntlich zuerst von Müller und Rieder beobachtet worden und zwar bei an Ankylostomiasis leidenden Patienten. Bald wurde auch von Zappert auf die erhebliche Zunahme der eosinophilen Zellen und zwar bis zu 17% bei anderen Fällen derselben Krankheit hingewiesen. Von Bücklers wurde unter Leichtenstern darauf aufmerksam gemacht, dass überhaupt der Helminthiasis und zwar bei der Oxyuriasis 16%, bei der Ascariasis bei 19% eosinophile Zellen sich nachweisen lassen. Bemerkenswert ist die von Leichtenstern festgestellte Koinzidenz der Eosinophilie mit dem

Auftreten Charkotscher Kristalle in den Fäces. Nach Limasset (46), welcher bei einer grösseren Reihe von Parasitenträgern Blutuntersuchungen vornahm, findet sich ausgesprochene Eosinophilie, besonders bei der Ankylostomiasis und der Trichinose, in geringerem Grade bei der Ascariasis und in noch geringerem Grade bei den Trägern der Tänien, Oxyuren und Echinokokken. Die Eosinophilie tritt nach Abtreibung der Helminthen sofort zurück.

Taenia Echinococcus v. Siebold 1853.

L i t e r a t u r.

1. Albarran, Kyste hydatique du rein; néphrectomie lombaire. Guérison. Bull. et mém. d. l. Soc. de chir. 1901. pag. 668.
2. Alberti, Un caso di ecchinococco del pulmone. Rev. Sud. americ. de ciencias medicas. Nr 10. 1903.
3. Althaus, Ein Fall von Leberechinococcus mit Durchbruch in die Gallenwege. Münchner med. Wochenschr. 1900. Nr. 3.
4. Ampois, R., Des kystes hydatiques du grand épiploon. Thèse de Paris 1902.
5. Auerbach, Zur Diagnose des Lungenechinococcus. Deutsche Ärztezeitung 1901. S. 583.
6. Balducci, Di un caso dicisti da ecchinococco dei muscoli del dorso. Gaz. degli Osped. 1901. 43.
7. Bar u. Dambrin, Über Dystokien, die durch Echinokokken des Beckens verursacht werden. Verhandl. der Soc. d'obstétrique de Paris. Sitz. vom 4. Juli 1901.
8. Bar u. Blandin, Ruptur einer Echinococcuscyste im 3. Monat der Gravidität. Intoxikationserscheinungen. Laparatomie. Heilung. Verhandl. der Soc. d'obstétrique de Paris. Sitzung vom 20. Juni 1900. Zentralbl. f. Gyn. 1902. S. 873.
9. Bazy, Laparatomie pour kystes hydatiques du foie et du rein. Soc. de chir. 1902. 11. Juin.
10. Bleckmann, Über primären Echinococcus der Pleura. In.-Diss. Kiel. 1901.
11. Bloch, Maurice, Echinococcose généralisée de la cavité péritonéale. (Bull. et mém. de la. soc. anat. de Paris. Année LXXVIII. Sér. 6. T. V. 1903. Nr. 6. pag. 541—543.)
12. Bogajewski, Zur Kasuistik des Eierstocksechinococcus. Russ. chir. Arch. 1902. Heft 2.
13. Boissard und Condert, Dystokie durch eine Echinokokkenblase verursacht. Zentralbl. f. Gynäk. 1901. S. 494.
14. v. Bokáy, Beitrag zur Beurteilung des Wertes des Baccellischen Verfahrens bei der Behandlung von Echinococcus-Cysten (Echinococcus pleurae). Festschr. f. Abr. Jakobs Knickerbocker Presse. New York 1900.
15. Borszéký, K., Über Ecchinococcusoperationen. Orvosi Hetilap. Nr. 35. 1900.
16. Botesu, Eine in die Bronchien durchgebrochene Hydatidencyste der Leber, transpleuro-diaphragmatische Operation. Heilung. Spitalut. 1902. Nr. 7. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1902. S. 584.
17. Broido, S., Nouvelles recherches sur la parasitologie des kystes hydatiques multiloculaires. Gaz. des Hôp. 7. 1901.
18. Broca, Kystes hydatiques du foie chez l'enfant. Semaine méd. XXI. 12.
19. Bucco, M., Cisti da echinococco del fegato. Gaz. degli Osped. XXIII. 39.
20. Busch, Lungen-Embolien durch Echinokokkenblasen. Inaug.-Dissert. Greifswald 1903.
21. Caesar, Über Riesenzellenbildung bei Echinococcus multilocularis und über Kombination von Tuberkulose mit demselben. In.-Diss. Tübingen 1901.

22. Cary, Ch. and Lyon, J. P., Primary echinococcus cysts of the pleura. Amer. Journ. of the med. science. 1900. Oct.
23. Chaubet, H. et H. Judet, 2 cas de kystes hydatiques du foie traités par la méthode de Delbet. Gaz. des Hôp. 105.
24. Champetier de Rites, Dystocie par kystes hydatiques; opération césarienne suivie d'hystérectomie abdominale; enfant vivant; guérison de la mère. Bull. de l'Acad. 3. 5. XLVI. 41. pag. 794.
25. Cheinisse, Les kystes hydatiques multiples de la cavité abdominale. Semaine méd. XXII. 38.
26. Comandini, Pietro, Sopra un caso di echinococco primitivo del polmone destro. Gaz. degli Osped. XXIII. 78. 1902.
27. Dalinger, A., Über die Verbreitung der Echinococcus-Krankheit im Astrachanischen Gouvernement. Wratsch. gas. 1901. Nr. 42. russ.
28. Derselbe, Über die chirurgische Behandlung des Echinococcus. Ljetop russk. Chir. VI. 6.
29. Dalton, N., The sequel to a case of hydatid of the liver, showing also the results of abdominal section in ascites. Trans. of the Clin. Soc. of London. XXXIV. pag. 5.
30. J. Danicòk, Echinokokken der Bauchhöhle. Casopislék. ces. 1903. Nr. 17—19.
31. Dehon, Détermination du point cryoscopique du liquid hydatique. Recherches osmotiques sur la membrane. Dédutions pathologiques. Echo méd. du Nord. VI. 10.
32. Delbanco, Ein Fall von vereitertem Echinococcus der Oberschenkelmuskulatur. Eine färberische Eigenschaft der Echinokokkenmembran. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1903. Bd. 70. S. 100.
33. Denobili, D., Contribution à l'étude des kystes hydatiques de l'orbite. Thèse. Paris 1902.
34. Dévé, De l'échinococce secondaire embolique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. Nr. 21. pag. 608.
35. Derselbe, Des greffes échinococciques. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. Nr. 5. pag. 115.
36. Derselbe, Du siège sous-séreux des greffes échinococciques péritonéales. ib. pag. 117.
37. Derselbe, Des greffes hydatiques postopératoires (pathogénie et prophylaxie). Revue de Chir. 1902. pag. 533—559.
38. Derselbe, Des cholérages consécutives à la rupture des kystes hydatiques du foie et plus spécialement de la choléragie intra-péritonéale (cholépéritoine hydatique). Ib. pag. 67—109.
39. Derselbe, De l'action parasiticide du sublimé et du formol sur les germes hydatiques. Compt. rend. de la soc. de biol. T. LV. 1903. Nr. 4. pag. 77—79.
40. Derselbe, Sur l'origine des vésicules hydatiques filles. (C. R. Soc. Biol. T. LIV. 1902. Nr. 16. pag. 529—531.
41. Derselbe, Essai de sérothérapie antiéchinococcique. C. R. Soc. Biol. Paris. T. LV. 1903. Nr. 3. pag. 124.
42. Derselbe, Inoculations échinococciques au cobaye. Compt. rend. de la soc. de biol. T. LV. 1903. Nr. 3.
43. Doctor, Gravidität und Echinokokkencyste. Gyn. Sektion des Ung. Ärztevereins. Sitz. am 22. Mai 1900. ref. Zentralbl. f. Gyn. 1902. S. 833.
44. Drixelius, R., Echinokokkenstatistik aus den Sektionsbefunden des pathologischen Instituts zu Kiel. Inaug.-Diss. gr. 8°. 13. S. Kiel. 1900.
45. Dufour, Henri, Intoxication hydatique lentement mortelle au cours d'un kyste hydatique hépato-pulmonaire. Gaz. hebd. XLVII. 97. 1901.
46. Eremia, Eine Hydatidencyste des Corpus thyreoideum. Spital. 1—15. Febr. 1901. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 903.

47. Estèves, J. A., Sur les conséquences éloignées des kystes hydatides du cerveau. Progrès méd. 3. 5. XIV. 7.
48. Falkenburg, Fall von Leberechinococcus. Deutsche med. Wochenschr. Jg. XXIX. 1903. Vereinsbeilage Nr. 11. S. 82, 83.
49. Février, Ch., Chirurgie de la rate. Gaz. des Hôp. LXXIV. 118. Oct. 12. 1901.
50. Fiorentini, A. u. Sarino, E., Un caso di echinococco multiloculare. Atti d. soc. ital. d. sc. nat. Vol. XXXIX. 1900. pag. 125.
51. Footner, J. B., Hydatid of the Liver. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2163. pag. 1507—1508.
52. Fóth, Fall von Echinococcus. Kolpotomie. Ber. der gyn. Sektion des Ungarisch. Ärztevereins. 6. März 1900. Zentralbl. f. Gyn. 1902. S. 290.
53. Frauta, Kystes hydatiques pendant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches. Prag 1901.
54. Franke, F., Über eine neue Behandlungsmethode des Leberechinococcus. Deutsche Zeitschr. f. Chir. LVII. 5. u. 6. S. 583. 1900.
55. Derselbe, Über einen Echinococcus des Stirnhirns von aussergewöhnlicher Grösse nebst Bemerkungen über die Operation des Hirnechinococcus. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. LXVIII 1903. S. 271.
56. Frauta, Bonbele méchožilove v tehotenstvi za parodu a v šertinodéli. (Kystes hydatiques pendant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches. V. Praze. Bursik a Kohut. 8. 238.
57. Frobeen, Ein Fall von Lungenechinococcus. Petersburger med. Wochenschr. 1903. Nr. 10. Ref. med. Wochenschr. 1903. L. B. S. 91.
58. Fromaget, Kyste hydatique de la glande lacrymale orbitaire. Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux. 1901. 5. Juil.
59. Gallichi, Un caso di echinococco nel cervello. Gaz. degli Osp. XXII. 15. 1901.
60. Gangitano, F., Echinococco suppurato del rene destro. Rif. med. XVII. 142—144. 1901.
61. Garné und Sultan, Kritischer Bericht über 20 Lungenoperationen aus der Rostocker und Königsberger Klinik. Beitr. z. Chir. XXXII. 1902.
62. Gaultier, René et Bloch, M., Echinococcose secondaire de la cavité péritonéale. Bull. et mém. soc. anat. Paris. Année LXXVII. 1902. Nr. 8.
63. Mc. Gavin, Lawrie Hugh, A case of hydatid disease of the gall-bladder. Lancet Febr. 22. 1902.
64. Gay, W. F., Echinococcus of liver with perforation into the lungs and bronchi. Bost. med. and surg. Journ. CXLVI. 21. pag. 193.
65. Gérard-Marchand, Opération et fixation d'un kyste hydatique du rein droit. Bull. mém. soc. de Chir. T. 28. 27. 1902.
66. Golowin, Über Echinococcus der Augenhöhle. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. IV. 1900. S. 647.
67. Göllner, Alfred, Die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in Elsass-Lothringen. Diss. med. Strassburg. Mai 1903.
68. Gontscharow, Fünf ungewöhnliche Fälle von Echinokokkenkrankheit. Medicinskoje Obosrenje 1902. Nr. 10.
69. Grawitz, Über Echinokokkenembolie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. V. B. S. 204.
70. Gräupner, Ein Beitrag zur Kasuistik der Beckenechinokokken. Zentralbl. für Gynäk. 1900. S. 416.
71. Gurin, Die Echinokokkenkrankheit bei den Tieren. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1900. Nr. 1. S. 7—10.
72. Hartley, F., Abdominal echinococcus cysti. Med. rec. Vol. 61. Nr. 17.
73. Haupt, Drei Fälle von Echinococcusgeschwulst im weiblichen Becken. Inaug.-Diss. Halle 1902.

74. Hauser, G., Primärer Echinococcus multilocularis der Pleura und Lunge mit Entwicklung multipler Metastasen, namentlich im Gehirn. Erlangen und Leipzig 1901.
75. Haynes, E. J. A., Hydatid tumour of cerebellum. Dub. Journ. CXI. pag. 452.
76. Heinemann, Ein Beitrag zur operativen Behandlung des Leberechinococcus. Würzburg. Febr. 1903. Inaug.-Diss.
77. Herzel, E. von, Ein durch Nephrektomie geheilter Fall von Nierenechinococcus. Ungar. med. Presse VII. 5.
78. Hirschfeld, Ein Fall von Leberechinococcus. Inaug.-Diss. Freiburg 1902.
79. Hohenkirch, Beitrag zur Kasuistik der Fälle von Echinococcus hepatis unter Anführung zweier Fälle aus der chirurgischen Klinik zu Kiel aus den Jahren 1899 und 1903. Inaug.-Diss. Kiel 1903.
80. Hühn, K. und Joanović, M., Ein Fall von Vereiterung einer Echinococcuscyste durch Typhusbazillen nach überstandenem Abdominaltyphus. Liecnicki viestnik. XXIV. 2. 1902.
81. Jacob, Paul, Über einen Fall von Gehirnechinococcus. Fortschr. d. Med. Bd. XXI. 1903. Nr. 1. S. 1—7.
82. Jenkel, Über Echinococcus multilocularis. Deutsche med. Wochenschr. 1903. V. B. S. 180.
83. Jonnesco, Traitement chirurgical des Kystes hydatiques du foie par la suture sans drainage. Rapport par M. Pierre Debel. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris. T. XXV. pag. 966.
84. Knauer, Demonstration eines im Becken retrocervikalen Bindegewebe entwickelten Echinococcus. Geb. gynäk. Gesellsch. in Wien. Sitz. v. 18. Febr. 1902. Zentralbl. f. Gyn. 1902. S. 1281.
85. Kokall, H., Ein Beitrag zur Echinokokkenkrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 4.
86. Könitzer, Über multiple Echinokokken der Leber. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901.
87. Krausz, Artur, Bilirubinstein in einer Echinococcuscyste. Wiener klin. Rundschau XVI. 14.
88. Krevet, Einige Echinococcusfälle. Beitrag zu einer Statistik Thüringens. Korresp. d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen. 1901. S. 174—177. Heft 5.
89. Krüger, Ein Fall von Echinococcus des Gehirns, der Leber und des Bauchfells, nebst einigen Bemerkungen zur Spätepilepsie. Psych. Wochenschr. I. Jahrg. 1900. Nr. 42. Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1900. S. 960.
90. Le Conte, Robert G., Hydatid disease of the breast. Amer. Journ. of med. Sc. CXXII. 3. pag. 276. Sept.
91. Le Noir, P. et G. Leven, Kyste hydatique évacué par l'intestin; ictère par rétention; avortement spontané; fièvre à grandes oscillations durant 40 jours; guérison. Arch. gén. N. S. IX. pag. 486. Oct.
92. Lewald, L. T., Multilocular echinococcus cysts of the liver. Proceed of the New York path. Soc. N. S. I. 7 and 8. pag. 141. 1901.
93. Liebermeister, G., Beitrag zur Kasuistik des Echinococcus. Diss. Tübingen.
94. Litten, Demonstration eines Präparates von totaler Embolie der linken Lungenarterie. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 217.
95. Longridge C. J. Nepeau, A blood count in a case of hydatid disease of the liver. Lancet 1902. pag. 44.
96. Lyon, Irving Philipps, A review of echinococcus disease in North America. Amer. Journ. of med. Sc. CXXIII. 1. pag. 124. 1902.
97. Malenjuk, Zur Lehre vom chemischen Charakter und der differentiellen Diagnose des Echinokokkencysteninhaltes. Annalen d. russ. Chir. 1900. Heft 5. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 455.
98. Markow, Echinococcus der Augenhöhle. Echinokokk glasnitri. Eschenedelnik. IX. pag. 22. 1897.

99. A. Mayer, Ein Fall von Echinokokken im Beckenbindegewebe. Giessen, Inaug.-Diss. 1900.
100. Meinel, Ein Fall von uniloculärem Nierenechinococcus. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 389. Nr. 10.
101. Melnikow-Rarwendenkow, Studien über den Echinococcus alveolaris sive multilocularis. Histol. Untersuchungen. Jena. Fischer 1901.
102. Memmi, XI. ital. Kongress f. inn. Med. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 2064. Hat eosinophile Leukocyten bei Leberechinococcus nachweisen können und zwar bei 7—20 Prozent der Leukocyten. Bei anderen Unterleibstumoren soll diese Erscheinung nie auftreten.
103. Migazzini, Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zur Diagnose der Gehirngeschwülste. Deutsche Zeitschr. f. Nerv. 1901. S. 1.
104. Milian, Pathogène du Frémissement hydatique. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Ann. 6. Sér. 75. Nr. 9.
105. Monod, Kyste hydatique du rein droit. Gaz. hebdomadaire. XLVIII. 19.
106. Mori, Antonio, Per la cura della cisti da echinococco del Fegato (2 casi trattati con la sutura immediata senza drenaggio. Rif. med. XVIII. 146—148.
107. Derselbe, Contributo alla statistica delle localizzazioni rare delle cisti da echinococco. Gaz. degli Osped. XXIII. 51 1902.
108. Mousseaux, de Gothard et Riche, Kystes parasitaires du cerveau causés par le cystique du taenia echinococcus. Nouv. Iconogr. de la Salp. XIV. 1. pag. 19. Janv.—Févr.
109. Naimann, Simon, Ein Beitrag zur Kasuistik der Leberechinokokken. In.-Diss. Berlin 1902.
110. Nanotti, Sulle cisti da echinococco del mesenterio. Policlinico 1899. Nr. 2.
111. Nicaise et Salomon, Kyste hydatique du petit bassin, ayant dédoublé la choie on recto-vaginale. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Ann. 6. Sér. 75. Nr. 9.
112. Nikoljukin, Ein Fall von spontaner Heilung eines Orbitaechinococcus nach Erysipel. Westnik Ophthalmologii 1901. Nov. russ.
113. Oliver, Profilaxia de la enfermedad hidatidica. Rev. med. del Uruguay. 1902. Agosto.
114. Orlow, L. W., Echinococcotomie nach Posadas-Bobrow. Deutsche Zeitschr. für Chir. LX. 5 u. 6. 1901.
115. Papovac, D., Beiträge zur Kasuistik und Therapie des Echinococcus, insbes. des Nierenechinococcus. Wien. klin. Wochenschr. XIV. 48. 1902.
116. Pel, Echinococcus der Lungen unter dem klinischen Bilde der akuten Pleuropneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 34.
117. Petit, Greffes d'un kyste hydatique de la rate dans le tissu cellulaire sous-cutané consécutives à l'ouverture chirurgicale de ce kyste. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. T. LXXV. Nr. 7.
118. Pirrone, Das Baccellische Verfahren zur Beseitigung von Leberechinococcus. Rif. med. 1903. Nr. 20. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 1522.
119. Pit'ha, Drei gynäkol. Fälle (Echinococcus des Beckenperitoneums). Časopis lékařů českých. 1903. Nr. 26.
120. Pluyette, Sur un kyste hydatique du rein droit. Bull. mém. soc. chir. T. 28. 1902.
121. Preindlsberger, Zwei Fälle von Echinococcus der Orbita. Wiener klin. Rundschau 1902. Nr. 50.
122. Psaltoff, Splenectomie, hépatectomie partielle pour cystes hydatiques. XIV. internationaler medizinischer Kongress Madrid. 1903. Deutsche med. Wochenschr. 1903. V, B. S. 216.
123. Ransom und Willis, Case of hydatid of the Pleura. The Brit. med. Journ. 7. Febr. 1903. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1903. L. B. S. 91.

124. Rasumowsky, Beiträge zur Frage über die operative Behandlung der Echinokokken. Provisorische Fixierung der vernähten Bauchorgane an die Bauchwand. Arch. f. klin. Chir. LXIII. S. 206. 1901.
125. Renon, Echinocoques multiloculaires (alvéolaires) observés chez un Français. Société de Biol. 1900. Nr. 7.
126. Rogers, Report of a case of echinococcus cyst. of the nose. Fall von Echinococcus der Nase. The Journ. of the Amer. medical. Association. Nr. 5. 1900 angeführt in der Lit. Beilage der Deutschen med. Wochenschr. 1900. S. 47.
127. Rotter, Hans, Über einen durch Operation geheilten Fall von Echinococcus uniloc. des linken Leberlappens. Prager med. Wochenschr. XXVI. 30.
128. Rummo, Cisti da echinococco del rene. Rif. med. XVII. 280. 1901.
129. Sabrazès, J., Blutuntersuchung bei Hydatidencysten; lokale und allgemeine Eosinophilie. Münchner med. Wochenschr. L. 13.
130. Sante Solieri, Contributo alla diagnosi dell' echinococco muscolare. Arch. internaz. d. med. e chir. Anno XIX. 1903. pag. 3.
131. Scarrone, Considerazioni intorno ad alcuni casi di cisti da echinococco. Gaz. degli osped. 1901. Nr. 99.
132. Scevos Zervos, Sechs Fälle von Leberechinokokken mit Durchbruch in die Lungen. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 4.
133. Schmid, Echinococcus der Niere. Operation. Heilung. Württemberger Korr.-Bl. LXXIII. 12.
134. Siller, Multipler Echinococcus des Peritoneum und des Beckenbindegewebes. Gyn. Zentralbl. XXV. 48.
135. Silcock, A., Hydatid of the liver. Brit. med. Journ. Jan. 24. pag. 194.
136. Smith, Eustace, and J. F. C. H. Macready, A case of hydatid cysts of the liver recurring after 10 years in the pleural and peritoneal cavities; drainage; recovery. (Lancet Oct. 20. pag. 1134.)
137. Smith, F. J., A case of hydatid cyst of the liver rupturing into the transverse colon. (Lancet Febr. 9. pag. 400.)
138. Springer, Echinococcus der rechten Pleurahöhle nach Durchbruch von der Leber. Deutsche med. Wochenschr. 1902. V. B. S. 304.
139. Stein, L., Über Echinococcus der Niere. Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 43.
140. Stephan, Beitrag zur Diagnose des Echinococcus orbitae sowie zu seiner Operation nach der Krönleinschen Methode. Inaug.-Diss. Rostock 1901.
141. Stevens, J., W. Mitchell, The spontaneous cure of hydatid cysts. Brit. med. Journ. May 11, 1901.
- 141a. Echinococcus der Schädelknochen. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 33.
142. von Tabora, Demeter, Zur Kasuistik der Leberechinokokken mit Durchbruch in die Gallenwege. Diss. Giessen 1903.
143. Tansini, Gaetano, e Santi Pusateri, La crioscopia delle urine e del sangue nelle affezioni chirurgiche e nelle cisti di echinococco al fegato. Rif. med. XVII. 286. 1901.
144. Tédénat, Franz. Chir. Kongress 1901. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 31.
145. Terrier, Kyste hydatique du rein droit. Rev. de Chir. VII. pag. 157. 1902.
146. Thévenot, Gros kyste hydatique suppuré du cou. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 47. Gaz. des Hôpitaux. Nr. 125. 1901. L. B.
147. Thiénot, Considérations critiques sur la traitement des kystes hydatiques du foie. Méd. moderne journ. d'informations med. Paris. 1902. Nr. 11.
148. Thomson, Hydatid cyst of the axilla in a child. Lancet 1899. Jan. 7.
149. Tóth, Ein Fall von Nierenechinococcus. Pest. med. chir. Presse 1912. S. 835.
150. Tricomi, La cura rapida della ciste d' echinococco del fegato. Clinica chir. 1899. Nr. 10.
151. Tuffier et Milian, L'hématologie des kystes hydatiques. Bull. de la Soc. de Chir. 1902. Febr. 26.

152. Tusini, Supra una forma rara di echinococco dell' omento con disseminazione a tipo di pseudo-tubercolosi peritoneale. Clin. chir. 1900. Nr. 9.
153. Tytler und Williamson, Spinal hydatid cysts causing severe „compression myelitis“. The Brit. med. Journ. 7. Febr. 1903. ref. Deutsche med. Wochenschr. 1903. L. B. S. 48.
154. D'Urso, G., Cisti da echinococco del mesentere. estirpazioni; guarizione. Policl. VIII. 12. pag. 553.
155. Valettas, Zur operativen Behandlung des Leberechinococcus. Inaug.-Diss. München 1903.
156. Varese, Cisti di echinococco dell' orbita con papillite. Arch. d. oftalm. III. pag. 266. 1897.
157. Vegas, Herrera et Daniel C. Cranwell: Les kystes hydatiques et leur traitement dans la république Argentine. Revue de Chir. XXIII. pag. 470. 1901. Nr. 4.
158. Vinás, Bacteriología de los quistos hidatidicos. Rev. de la soc. méd. Argent. 1900. Juli.
159. Walsh, Frank D., The therapeutic value of echinacea in septic conditions. Physic. and surg. XXIV. 11 pag. 498. Nov. 1902.
160. Wassiliew, S. A., Ein Fall von Leberechinococcus bei einem 10jährigen Knaben. Djestk. Med. 1. Rev. d. russ. med. Zeitschr. 6.
161. Weber, Edmond, Un cas d'echinocoque alvéolaire (multiloculaire). Revue méd. de la Suisse rom. XXI. 5. pag. 307.
162. Wernicke, Hydatidenschwirren bei Echinococcus der Orbita. Zentralbl. f. Augenheilkunde. Oct. 1899.
163. Whitelocke R. H. Anglin, Case of hydatid cyst in the right pleura, treated successfully by operation. Brit. med. Journ. Oct. 19. 1902.
164. Wiesinger, Intrakranielle Echinkokkenkrankung. Münchner med. Wochenschr. 1903. S. 1187.
165. Williamson, George A., Case of hydatid cyst of the scrotum closely simulating hydrocele. (Brit. med. Journ. Oct. 12. pag. 1084.)
166. Winternitz, A., Über die Infektionen und Vereiterung der Leberechinococcus-cysten. Orvosi Hetilap Nr. 1. 1901.
167. Zervos, Sechs Fälle von Leberechinokokken mit Durchbruch in die Lunge. Münchner med. Wochenschr. 1901. S. 147. Nr. 4.

Verbreitung.

1. Echinococcus hydatidosus.

Göllner (67) hat sämtliche in Elsass-Lothringen in Krankenhäusern und von Privatärzten behandelten Fälle von Echinococcus, deren Zahl sich im ganzen auf 55 beläuft, zusammengestellt. In 37 Fällen ist die Entwicklung in den Reichslanden sichergestellt. Die multilokuläre Form kam überhaupt nicht vor, während in Württemberg auf 24 unilokuläre 15 multilokuläre kamen. In den benachbarten Gebieten Frankreichs wie in Baden ist der Echinococcus selten. Männer und Frauen wurden annähernd in gleichem Verhältnis befallen. Das seltene Vorkommen des Echinococcus in den Reichslanden führt Göllner zurück auf die geringe Zahl der Haustiere, namentlich der Schafe. Die Zahl der Hunde ist in Elsass-Lothringen grösser als in Mecklenburg und Vorpommern. Für Kiel gibt Drixelius (44) die Zahl aller da-

selbst gemachten Sektionen auf 12022 an; die Zahl der daselbst gefundenen Echinokokken auf 26 = 0,21 %. Hierunter befand sich nur ein Kind unter 12 Jahren. Das weibliche Geschlecht war das am meisten bevorzugte. Krevet (88) ist der Ansicht, dass Thüringen nicht zu den am wenigsten von Echinokokken heimgesuchten Gegenden Deutschlands gehört. Eine statistische Erhebung über die Ausbreitung der Seuche in Thüringen hält Krevet für sehr wünschenswert.

In Elsass-Lothringen ist der Echinococcus sehr selten. Unter 16000 Krankengeschichten fand sich die Diagnose auf Echinococcus nur zweimal.

Über die Verbreitung des Echinococcus in Mähren berichtet Kokall (85). In den Jahren 1881—1895 wurden in dem Brünner Krankenhause unter 104366 Kranken in 10 Fällen Echinokokken gefunden. Unter 6943 in denselben Jahren ausgeführten Sektionen fanden sich 24 mal Echinokokken = 0,34 %. Auch hier überwog das weibliche Geschlecht (15:9). Der älteste obduzierte Fall war 84 Jahre alt. In einem Falle fanden sich zahlreiche Echinokokken im Gehirn, Herzen, Zwerchfell und Aorta. In einem Falle wurde ein Echinococcus in der Tibia konstatiert. Weitere statistische Mitteilungen über die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit im Astrachanschen Gouvernement teilt Dalinger (27) mit, über die Verbreitung der Seuche in Nordamerika Lyon (96).

Von ganz besonderem Interesse ist die Arbeit von Vegas und Cranwell (157) über die Verbreitung der Echinokokken in Argentinien, einem Lande, das etwa viermal so gross ist als Deutschland. Es liegt eine Kasuistik von nicht weniger als 970 Fällen vor. Am häufigsten tritt der Parasit in der Provinz Buenos-Ayres auf. Die Verfasser führen die ausserordentliche Häufigkeit der Seuche zurück auf die grosse Zahl von Rinder- und Schafherden, auf die grosse Zahl von Hunden, welche auf allen Weideplätzen sich vorfinden und oft ganze Meuten bilden. Dazu kommt die grosse Unreinlichkeit der Einwohner des Landes. Der Tier echinococcus wird sehr oft gefunden und zwar bei 40 % aller Rinder und 60 % aller Schweine. Beim Menschen wurde der Echinococcus gefunden und zwar in der Leber in 64 %, in der Lunge 6,8 %, in der Milz 3 %, in den Nieren 3 %, in der Schädelhöhle 2,3 %, Rumpf und Extremitäten 2,4 %, in Gesicht, Orbita und Rumpf in 2,1 %.

In Russland soll nach Gurin (71) die Verbreitung der Echinokokken unter dem Vieh nicht unbedeutend sein. Gurin fand Echinokokken bei Pferden und Ziegen (14,3 %). In Moskau erwiesen sich 1 pro mille der geschlachteten Rinder echinokokkenkrank. In einem Gouvernement waren nicht weniger als 81 % der geschlachteten Rinder von der Seuche befallen.

2. Alveolarechinococcus.

Der Alveolarechinococcus ist an ein bestimmtes Ausbreitungsgebiet gebunden. Interessant ist daher folgender Fall. Renon (125) sah einen Alveolarechinococcus bei einem Franzosen, welcher 2 Jahre die Erscheinungen eines Pneumothorax geboten hatte. Plötzlicher Tod. Die Sektion ergab multilokulären Echinococcus der Lunge und Pleura. Es ist dies der erste Fall von alveolarem Echinococcus aus Frankreich.

In Württemberg ist, wie Liebermeister (93) berichtet, die Zahl der bisher bekannten Fälle von Alveolarechinococcus auf 27 gestiegen. E. Weber (161) beschreibt einen Fall von Alveolarechinococcus aus der Schweiz.

Die Frage der Identität des cystischen und alveolaren Echinococcus ist mehrfach bearbeitet und in verschiedenem Sinne beantwortet worden.

Hauser (74) hält auf Grund eigener Erfahrungen und der bisher mitgeteilten Beobachtungen es für nicht gerechtfertigt, den alveolaren Echinococcus für eine besondere Art des Echinococcus cysticus zu halten. In dem von Hauser mitgeteilten Falle handelte es sich um einen primären Echinococcus der Pleura mit Metastasen in der Muskulatur des Rumpfes, in den Lungen und im Gehirn. Die primäre Lokalisation des Echinococcus war auf dem Wege der Blut- bzw. Lymphbahn zustande gekommen. Es würde demnach wahrscheinlich sein, dass auch bei dem gewöhnlichen Echinococcus die Einwanderung durch einen Transport mittelst der Blut- oder Lymphbahn vermittelt wird. Jenkel (82) kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, dass beide Echinokokkenformen einer Familie zugehören.

Eine sehr grosse Zahl von alveolaren Echinococcusfällen (110) hat Melnikow-Raswedenkow (101) bearbeitet, unterstützt durch eine Reihe pathologischer Anatomen. Dieser Autor sieht einen Hauptunterschied zwischen den beiden Echinokokken darin, dass der Alveolarechinococcus an der Innen- und Aussenfläche der Cyste junge Embryonen erzeugt, der cystische Echinococcus aber nur an der Innenfläche. Die jungen Embryonen des Alveolarechinococcus wandern infolge aktiver amöboider Bewegungsfähigkeit in die Nachbargewebe, um hier sich eventuell anzusiedeln. Melnikow-Raswedenkow ist der Ansicht, dass die zugehörige Tänie völlig different sein müsse und sich wahrscheinlich nach dem Typus der Trematoden vermehre. Der Alveolarechinococcus gelangt als Embryo vom Darmkanal in die Leber durch die Pfortader. Von hier aus entwickeln sich erst auf dem Blut- oder Lymphwege die Metastasen. Die Infektionsquelle ist unbekannt.

Wünschenswert wäre es, wenn sich die Bezeichnung *Echinococcus alveolaris* für *Echinococcus multilocularis* immer mehr wieder einbürgern möchte.

Caesar (21) beschreibt eine Kombination des alveolaren *Echinococcus* mit legitimer Lymphdrüsentuberkulose.

Zur Toxität der Echinokokkenflüssigkeit.

Auf Grund von 15 Analysen mit Angabe der Untersuchungsmethoden stellt Malenjuk (97) als besondere Eigenschaften des Cysteninhaltes fest den absolut und relativ hohen Inhalt von organischem nicht albuminösem Teil, den absolut und relativ hohen Aschengehalt und die bedeutenden reduzierenden Eigenschaften.

Viñas (158) untersuchte den Cysteninhalt bakteriologisch und fand, dass derselbe keimfrei sein kann, während in der Membrana pericystica sich Keime vorfinden. Andererseits kann der makroskopisch anscheinend unveränderte Cysteninhalt Keime enthalten. Die Flüssigkeit erwies sich als ein guter Nährboden für Staphylokokken, Streptokokken, Coli- und Typhusbazillen. Toxisch wirkte nach den Untersuchungen von Viñas der Cysteninhalt nur dann, wenn er Keime enthielt. Es stehen diese Versuche im Einklang mit den früher von Boinet und Chazoulière angestellten. A. Winternitz (166) führt die Vereiterung des Cysteninhaltes nicht auf den Einfluss der Galle zurück, sondern auf eine bakterielle Infektion. Neben Streptokokken etc. fand dieser Autor im Inhalt einen „*Diplobacillus parvus intestini septicus*“, von dem er die Vereiterung ableitet. Hühn und Joannović (80) sahen die Vereiterung einer Echinokokkencyste durch Typhusbazillen bedingt. Von Dufour (45) wird eine tödliche Intoxikation beschrieben, ausgehend von einer Lungenlebercyste.

A. Krausz (87) fand in einer Cyste Konkreme von zinnoberroter Farbe, welche aus fast reinem Bilirubin bestanden.

Aussaat.

Während beim Kaninchen *Echinococcus*keime bei subkutaner, pleuraler und intraperitonealer Einverleibung Infektionen bewirken, gelang es Dévé (42) nicht, beim Meerschweinchen positive Resultate zu erlangen. Dévé versuchte durch Behandlung von Meerschweinchen mit Echinokokkenflüssigkeit ein Antiserum zu erhalten. Das erhaltene Serum schützte ein Kaninchen gegen die Infektion mit Echinokokkenkeimen. Gurin (71) gelang übrigens die Überpflanzung von *Echinococcus*blasen auf Kaninchen und Schafe.

Nach Milian (104) handelt es sich bei dem Zustandekommen des Hydatidschwirrens um die feinwelligen Schwingungen einer dünn-

wandigen, durch dünnflüssigen Inhalt stark gespannten Blase. Das Vorhandensein oder Fehlen von Tochterblasen ist für die Entstehung gleichgültig. Vereiterndem Echinococcus kommt kein Schwirren zu. Chaubet und Judet (23) halten eine grosse dünnwandige Cyste, nicht zu starke Spannung der Cyste und nicht zu fettreiche Bauchdecken für das Zustandekommen des Schwirrens für notwendig.

Als Symptom der Hydatidencysten fand Sabrazès (129) Eosinophilie nicht nur im Blute, sondern auch örtlich in dem Gewebe, welches die parasitäre Membran einschliesst. In 5 Fällen mit verschiedenem Sitze des Echinococcus konstatierte Tuffier und Milian (154) bei 4—8% der Leukocyten Eosinophilie.

Dévè (38) schildert die Symptome der Ruptur der Echinococcysten, welche einhergeht mit dem Gefühl, als ob etwas geplatzt sei. Es folgt peritoneale Reizung, Erbrechen, Tympanie, Shock, fast immer Urticaria. Die Erscheinungen gehen zurück oder aber es entwickelt sich ein Ascites. Die Diagnose lässt sich eventuell durch Punktion desselben stellen. Bei der Gefährlichkeit der Situation hält Dévè die Laparatomie für indiziert. Dévè ist der Ansicht, dass der Gallenfluss meist sekundär nach der plötzlichen Entleerung der ziemlich starrwandigen Höhle aus den mehr oder minder komprimierten weniger direkt verschlossenen Gallenkanälchen auftritt.

Stevens (141) ist der Ansicht, dass für das Absterben des Echinococcus Veränderungen in dem umgebenden Gewebe die ursächlichen Momente sind. Durch eine allmählich auftretende Sklerose wird die Ernährung d. h. die Blutzufuhr behindert, zum Teil direkt abgeschnitten. Es tritt daher eine Unterernährung der Cyste ein. Stevens glaubt dies folgern zu müssen aus dem Umstande, dass abgestorbene Cysten meist an der Peripherie des Organs sitzen; die Cyste ist meist nicht verkleinert. Bei Lungenechinokokken befindet sich die Cyste oft im Degenerationsstadium, wenn die umgebende Kapsel dick und derb ist. Bei kleinen degenerierten Lungencysten zeigt das Lungengewebe eine beträchtliche Verdickung.

Delbanco (32) fand, dass die Chitinmembran säurefest ist wie die Tuberkelbazillen, eine Eigenschaft, die wohl aus der Verbindung fester Fette mit Chitin herrührt.

F. Franke (54) empfiehlt zur Injektion in die eröffneten Echinococcusbälge eine 5%ige Formalinglyzerinlösung zu verwenden. Tricomi (150) operierte in 2 Fällen von Leberechinococcus einseitig.

Echinokokken in den einzelnen Organen.

Vegas und Cranwell (157) berichten über 952 in Argentinien beobachtete Fälle von Echinococcus. Hiervon betrafen 641 die Leber,

54 die Lunge, 30 die Milz, 27 die Abdominalhöhle, 21 das Netz, 15 das Gehirn usw. Die Mortalität betrug 11,11%. Die grösste Mortalität betraf die multiplen Abdominal- und Gehirncysten. Operativ wurde eine sichere, allerdings langsame Heilung erzielt durch die Ein nähung des Sackes mit folgender Tamponade. Die Capotanage kann nach den Verfassern nur in Ausnahmefällen empfohlen werden. Scar rone (131) sah unter 3600 chirurgischen Fällen fünf Echinococcus kranke.

1. Im Gehirn wird der Echinococcus selten beobachtet. Jonnesco (83) stellte 15 Fälle von Echinokokken des Gehirns zusammen und teilt einen 16. Fall mit. Die orangegrosse, dünnwandige Cyste sass in der Mitte des Lobus parietalis. Nach Cephalektomie Heilung. Einen Gehirnechinococcus von aussergewöhnlicher Grösse teilt F. Franke (55) mit. Weitere Fälle sind von Jacob (81), Krüger (89), Estèves (47). Dieser Autor empfiehlt an Stelle der Trepanation und Entfernung des Balges die einfache Punktion und Aspiration. Prognostisch sind die Echinokokken des Gehirns vorsichtig zu betrachten. In dem von Wiesinger (164) mitgeteilten Falle sass die Cyste dem Hinterhauptbein fest an; sie kommunizierte mit dem Innern des Schädels. Trepanation. Heilung. Weitere Fälle sahen Gallichi (59), Haynes (75) (Cerebellum), Vegas und Cranwell (157). Letztere berichten über 23 Fälle, besonders aus dem jugendlichen Alter stammende Fälle, von Gehirnechinococcus. Von Hauser (74) wird ein alveolarer Echinococcus des Gehirns beschrieben. Migazzini (103) beobachtete einen Echinococcus des Hinterhauptlappens; eine weitere Abhandlung wird von Mousseaux de Gothard, Riche (108) gegeben.

2. Echinokokken des Rückenmarks sind selten. Tytler und Williamson (165) beschreiben einen Fall von Echinococcus, der eine Kompressionsmyelitis hervorrief, in der Höhe des dritten Brustwirbels. Die operative Entfernung des Sackes erzielte eine Heilung. Es hinterblieb eine gewisse Rigidität der Beinmuskeln und eine Steigerung der Reflexe. Sensibilität wurde normal.

3. Bei zwei kleinen Mädchen sah Preindlsberger (121) Echinococcus der Orbita. In dem einen Falle entstand rasch ein Exophthalmus, der zu der Diagnose einer malignen Neubildung Anlass gab. Im zweiten Fall bestand deutliche Fluktuation. Denobili (33) stellt 12 Fälle von Orbitalechinococcus aus der Literatur zusammen und entwirft eine genaue Symptomatologie dieser Erkrankung. Ein weiterer Fall wird mitgeteilt von Golowein (66). In den von diesem Autor zusammengestellten 17 Fällen bestand fast stets eine Dislozierung des Augapfels, wobei die Richtung nach der inneren Orbitalhälfte vorherrschte. Der Sitz der Cyste in der äusseren Orbital-

hälfte hängt möglicherweise mit der Gefäßverteilung in der Orbita zusammen. Weitere Fälle werden beschrieben von Axenfeld, Stephan (140), (bei einem dreijährigen Knaben), Varese (156), Markow (98), Wernicke (162) (Hydatidenschwirren nachweisbar), Nicoljukin (112) (Heilung nach Erysipel, Extraktion der Membran durch den Patienten). Vegas und Cranwell (157) sahen neun Orbitalechinokokken.

In der Glandula lacrymalis wurde von Fromaget (58) ein Echinococcus gefunden.

4. *Eremia* (46) beschreibt einen Echinococcus der Glandula thyreoidea.

5. Echinokokken des Zirkulationsapparates. Thomson (148) beschreibt einen Fall von Echinococcus bei einem Kinde, der in der Achselhöhle sass.

Von besonderem Interesse ist der von Grawitz (69) (Busch [20]) beschriebene Fall von Lungenembolien durch Echinokokkenblasen. Einige Tage nach der Einnähung einer geöffneten Cyste in die Bauchwand erfolgte plötzlich der Exitus. Die Sektion ergab, dass der Raum des rechten Ventrikels grösstenteils durch eine zusammengefaltete Membran eingenommen wird, neben der noch einige erbsengrosse Bläschen aus dem geronnenen Blute herausfallen. Auch in der Lungenarterie werden Membranen und Bläschen gefunden. Die Durchbruchstelle lag an der ventralen Wand der hinteren Hohlvene. Der Fall hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem von Klehmet im vorigen Berichte mitgeteilten Falle. Auch Litten (94) erwähnt einen Fall von Embolie der Lungenarterie durch Echinokokkenembolie. Die Herkunftsstelle der Cysten wurde nicht aufgefunden.

6. Echinokokken der Respirationsorgane. In der Nase wurde von Rogers (126) ein Echinococcus gefunden.

Bleckmann (10) berichtet unter Hinzufügung eines neuen Falles über 27 Fälle von primärem Pleuraechinococcus. Meist treten dieselben rechts, selten beiderseits auf. Die Beobachtung von Cavaine, dass bei primären Pleuraechinokokken die Membrana adventitia fehle, bedarf nach Bleckmann noch der Bestätigung. Von den objektiven Symptomen werden erwähnt: Ausdehnung der erkrankten Thoraxseite, Nachschleppen. Hydatidenschwirren wurde niemals gefunden.

Hauser (74) sah primären Alveolarechinococcus der Pleura.

Von fünf in der Rostocker Klinik behandelten Lungenechinokokken wurden drei durch die Pneumotomie behandelt. Zwei genasen.

Echinococcus der Lunge wurde von Alberti (2) beschrieben. Klinisch war eine Pleuritis diagnostiziert worden. Bei der Autopsie wurden Echinokokken beider Lungen konstatiert. Conradini (26)

berichtet über einen primären Echinococcus der Lunge. In dem von Pel (116) beschriebenen Falle setzte ein der Pneumonie sehr nahestehendes Krankheitsbild plötzlich ein und führte zu Verdichtungserscheinungen des rechten Mittellappens und zu Symptomen eines rechtsseitigen Pleuraergusses. Durch Inzision wurde eine grosse Echinokokkencyste der linken Brustwand aufgedeckt. Tod. Weitere Fälle wurden von Froben (57), Cary-Irving-Lyon (22), Auerbach (5) beschrieben. Primäre Pleuraechinokokken wurden von Whitelocke (163), Ransom und Willis (123) beschrieben.

In dem von Alberti (2) beschriebenen Falle war eine Pleuritis diagnostiziert worden; bei der Sektion wurden Echinokokken beider Lungen gefunden.

7. Nach Tédénat (144) beträgt die Häufigkeit der Milzechinokokken 3%. Er hält die Splenektomie für die beste Operationsmethode. Mortalität 14,2%. Wenn ausgedehnte Verwachsungen die Splenektomie verhindern, operiert Tédénat mit breiter Inzision und Wundvernähung. J. Petit (117) operierte einen Milzechinococcus. Später entwickelten sich Impfmestasen in der Wunde.

8. Echinokokken der Leber wurden zahlreich beschrieben; hierhin gehören die Fälle von Footner (51), Wassiliew (160), Broca (18), Hohenkirch (79), Lewald (92), Bucio (19), Silcoc (135), Heinemann (76), Thiènat (147), Tricomi (150), Falkenburg (48), Roter (127), Vallettas (155), Naimann (109). In einem von Gontscharow (68) mitgeteilten Falle erfolgte der Durchbruch einer Lebercyste nach dem Magen; in dem Falle von Springer (138) in die rechte Pleurahöhle. Könitzer (86) berichtet über einen Leberechinococcus; fünf Cysten wurden in einer Sitzung operativ behandelt.

Leberechinococcus mit Durchbruch in die Gallenwege oder direkt in den Darm mit Ausgang in Heilung beschreibt Althaus (3), weiterhin Tabora (142) und Zervos (167). Der letztere Autor beschreibt sechs Fälle mit Durchbruch in die Lungen, von denen nur einer durch Operation geheilt wurde. Die übrigen Fälle endeten letal. Zevos (167) ist kein Anhänger der Capotanage. (Herausnahme der Cyste und Vernähung der Ränder.)

Durchbruch in die Lungen sah Gay (64).

Botescu (16) beschreibt einen Durchbruch nach den Bronchien, Springer (138) nach der rechten Pleurahöhle.

Durchbruch in das Colon transversum beobachtete Smith (136), in den Darm Le Noir und Leven (91).

In der Gallenblase wurde von Gavin (63) eine Cyste gefunden; man hatte ein Gallenblasencarcinom vermutet.

Jonnesco (83) berichtet über seine Erfahrungen der Behandlung von Leberechinokokken; er empfiehlt die Capotanage; Franke (54) Punktion und Ausspülung der Cyste, Füllung mit 5% Formalin-Glyzerinmischung, Entleerung derselben, Schluss der Punktionsöffnung. Orlow (116) operierte nach der Posadas-Bobrowschen Methode. Ausschabung und Vernähung des Sackes. Aus der Literatur wird eine Mortalität von 6,7% berechnet. Rasumowsky (124) empfiehlt sorgfältige Vernähung durch doppelte, schlingenförmige Matratzennaht. Chaubet und Judet (23) entfernten die Cysten und vernähten ohne Drainage. Heilung. Broca (18) operierte in ähnlicher Weise nach Delbet.

Vegas und Cranwell (157) berichten, dass von 245 mit Drainage behandelten Fällen 4,08%, von 109 primär vernähten 5,5%; von letzteren bekamen 21 Rezidive.

Nach der Baccellischen Methode operierte einen Leberechinococcus Pirrone (118). Dévé (39) hat den Einfluss des Sublimats und Formols auf die Scoleces studiert. v. Bókay (14) behandelte mit günstigem Erfolg mit Sublimatinjektion einen Echinococcus der Pleura.

9. Echinokokken der Harnwege. Zahlreiche Fälle werden berichtet, von denen wir die nachstehenden hervorheben wollen und zwar: Herzel (77), Rummo (128), Monod (105), Gangitano (60) (Heilung durch Exstirpation), Schmid (133). Pupovac (115) operierte zwei Nierenechinokokken. Im ersteren Falle gelang die Exstirpation unter Erhaltung des restierenden gesunden Gewebes; im zweiten Falle lag eine Pyelonephritis vor. Bazy (9), Gérard-Marchand (65), Pluyette (120), Terrier (145) und Toth (149) operierten Nierenechinokokken auf transperitonealem Wege.

Albarran (9) heilte einen Fall von Nierenechinococcus durch Nephrektomie. Im Urin waren Blasen aufgetreten und hatten so die Diagnose sicher gestellt. Der Verfasser ist der Ansicht, dass in allen Fällen, in welchen die Niere gelitten hat, die Nephrektomie auszuführen ist, da die Nephrotomie eine langdauernde Eiterung und unsichere Heilung gibt. Vielfach wurde die sichere Diagnose erst bei der Operation gestellt.

Stein (139) erörtert die aussergewöhnliche Schwierigkeit der Diagnose eines Nierenechinococcus. Bezüglich des Operationsverfahrens: Nephrotomie oder Nephrektomie ist die Entscheidung der Frage wichtig, ob und wieviel funktionsfähige Nierensubstanz vorhanden ist. Der abdominelle Weg bietet die Möglichkeit, sich über diese Verhältnisse zu orientieren. In dem Falle von Meinel (100) war die Niere vollkommen erhalten. Der Echinococcus sass an der vorderen Fläche des unteren Nierenabschnittes. Tuffier (151) operierte zwei Nierenechinokokken

und zwar den einen Fall durch die Nephrotomie mit Inzision und Ausspülung des Sackes, Naht, den anderen Fall durch Nephrektomie. In beiden Fällen Heilung.

Williamson (165) beobachtete einen Echinococcus des Skrotums, der eine Hydrocele vortäuschte.

10. Echinokokken der Abdominalhöhle und der Beckenorgane. Zahlreiche Fälle werden mitgeteilt, wie die von Gauthier-Bloch (62), Hartley (72), Bloch (11), Haupt (73) (drei Fälle), Cheinisse (25), Gontscharow (68), Gräupner (70), A. Mayer (99), Danicèk (30).

Mori (106) berichtet unter anderen Fällen über einen Echinococcus in der vorderen Wand des Magens.

Netzechinokokken wurden beschrieben von Ampois (4).

Von D'Urso (154) wird ein Echinococcus des Mesenteriums beschrieben. Heilung nach Entfernung; weitere Fälle werden von Nannotti (110) mitgeteilt.

Eine im kleinen Becken sitzende Cyste rief im Falle von Nicaise-Salomon (111) Urinbeschwerden hervor.

Bogajewski (12) beschrieb einen Fall von Eierstockechinococcus, der durch Ovariectomie entfernt wurde; später wurde eine Cyste im hinteren Scheidengewölbe derselben Patientin entfernt.

Multipler Echinococcus des Peritoneums und des Beckenbindegewebes wird von Töller (134) beschrieben. Es handelte sich um eine massenhafte Keimzerstreuung nach Punktion einer Lebercyste. Eine ausserordentliche Disseminierung von Keimen fand sich in dem Fall von Tussini (157).

Knauer (84) demonstrierte einen im Beckenbindegewebe retrocervikal entwickelten Echinococcus. Mehrfach bildeten Echinokokken Geburtserschwerungen, so die Fälle von Pitha (119), Champetier de Rites (24), Frauta (53). Letzterer hat 37 Fälle von Echinokokken, die mit Gravidität kompliziert waren, gesammelt. In 22 Fällen wurde operiert während der Gravidität. Fünf Todesfälle. Bar und Blaudin (8) operierten bei einer Frau eine rupturierte Echinococcuscyste im III. Monat der Gravidität. Ausgang in Heilung. Weitere Fälle von Dystokien werden von Doctor (43), Bar und Dambrin (7), Boissard und Condert (13) beschrieben.

11. Echinokokken der Knochen. Dieselben sind selten. Stolz (141) beschreibt eine Echinokokkenerkrankung der Schädelknochen. Gontscharow (68) fand einen Echinococcus im Os sacri et ilei.

12. Echinokokken der oberflächlichen Organe. Nicht selten werden Echinokokken am Halse beobachtet. Thévenot (146)

sah linksseitige Cyste, welche wegen plötzlich eingetretenem Wachstum operiert werden musste. Thévenot gibt ausserdem eine ausführliche Darstellung der Halsechinokokken.

Echinococcus der Rückenmuskulatur beschreibt Balducci (6). Einen weiteren Fall von Muskelechinococcus teilt Solicri mit. In einem Falle von Gontscharow (68) sass der Echinococcus im Musculus vastus internus, in einem anderen Falle in der hinteren Scheide des Musculus rectus abdominis. Vegas und Cranwell (177) berichten über 40 Fälle von Muskelechinococcus.

Le Conte (90) entfernte einen Echinococcussack der Brustdrüse. Klinisch war, wie in anderen Fällen von Mammæ echinococcus, die Diagnose nicht gestellt worden.

Nematodes.

Literatur.

a) Strongylus intestinalis Bavay 1877.

1. Berthier, Lésions et traitement de la diarrhée chronique de Cochinchine. Trans. R. Acad. med. Ireland. T. XX. 1902. pag. 174—180.
2. Brown, The report of three cases in which embryos of the Strongyloides intestinalis were found in the stool. Boston med. and surg. Journ. 1903. May 28.
3. van Durme, P., Quelques notes sur les embryons de „strongyloides intestinalis“ et leur pénétration par la peau. Thomson Yates laborat. rep. Vol. IV. 1902. pl. 2. pag. 471—474.
4. v. Kurlow, M., Anguillula intestinalis als Ursache akuter blutiger Durchfälle beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriologie etc. I. Abt. Orig. Bd. XXXI. 1902. Nr. 13. S. 614—628.
5. Price, Occurrence of the strongyloides intestinalis in the United States. The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1903. Nr. 11.
6. Stiles, Ch. W., An Egyptian and Japanese strongyle (Strongylus subtilis), which may possibly occur in returning American troops. U. S. Departm. of Agricult. Burof anim. ind. Bullet. Nr. 35. 1902. pag. 41—42.
7. Strong, Richard P., Cases of infection with strongyloides intestinales first reported occurrence in North America. Johns Hopkins Hosp. Rep. X. 1. and 2. pag. 91.
8. Stürtz, E., Ein intra vitam beobachteter Fall von Eustrongylus gigas. Verh. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte Karlsbad 1902. Teil 2. Hälfte 2. 1903. S. 80.
9. Thayer, W. S., On the occurrence of strongyloides intestinales in the United States. Journ. of experim. med. Vol. VI. 1901. Nr. 1. pag. 75—105.

v. Kurlow (4) fand in einem aus Sibirien stammenden Falle von Ruhr als Ursache den Strongylus intestinalis. Wie Askanazy zuerst beobachtete, so wurde auch hier der Parasit nicht nur im Darminhalt, sondern auch in der Darmwand selbst vorgefunden. Hier hatte er zu Geschwüren, Bildung von Gängen, Blutergüssen Anlass gegeben, die sich bis in die Submukosa erstreckten.

In Nordamerika wurde der Parasit von Thayer (9), Strong (7), Price (5) beobachtet. Auch Brown (2) berichtet über das Auftreten des Strongylus in Portorico und Kalifornien. Er hält das Auftreten der Eosinophilie für ein wichtiges Symptom für das Vorhandensein von Darmparasiten. Bei Trichocephaliasis war der Prozentgehalt an eosinophilen Zellen nicht unter 5 Prozent. Auffällig war die lokale Eosinophilie. Um jeden der tief in die Schleimhaut eingebohrten Strongylen konnte eine starke Eosinophilie konstatiert werden.

b) Filaria.

1. Audain, E., Colique filarienne et varicocèle lymphatique. Thèse. Paris 1902.
2. Bancroft, Thomas L., Preliminary Notes on the Intermediary Host of Filaria Immitis Leidy. Journ. of Tropical Medicine. Vol. IV. 1901. Nr. 20. pag. 347—349. — Reprinted from Journ. a. Proceed. of the Royal Soc. of N. S. Wales. Vol. XXXV.
3. Blanchard, R., Nouveau cas de Filaria loa. Arch. de Parasit. T. II. 1899. pag. 504.
4. Derselbe, Transmission de la filariose par les moustiques. Arch. de paras. T. III. 1900. Nr. 2.
5. Derselbe, Filaire de Médine et Chique au début du XVIIIe siècle. Arch. de Paras. T. VI. 1902. Nr. 3. pag. 509.
6. Calvert, W. J., A preliminary report on the blood in 2 cases of filariasis. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. XIII. 130. pag. 23. Jan.
7. Derselbe, Eosinophilia in filariasis. Bull. of the Johns Hopkins. Hosp. XIII. 135. pag. 133. June.
8. Chupin et Gandar, Ver de Guinée; arthrite suppurée du genou; septicémie, guérison. Arch. d. méd. et d. pharm. milit. T. XXXV. 1900. pag. 53—62.
9. Coles, Alfred C., The Blood in Cases Affected with Filariasis and Bilharzia haematobia. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2158. p. 1137—1138.
10. Cooke, J. H., Filariasis amongst the Baganda. Journ. of trop. m. d. 1902. Nr. 16. pag. 245—248.
11. Daniels, C. W., Filariasis in British Central Africa. Journ. of Tropical Medicine. Vol. IV. 1901. Nr. 12. pag. 193—194.
12. Dutton, J. Everett, Some Points connected with Human Filariasis. Journ. of Tropical Medicine. Vol. IV. 1901. Nr. 16. pag. 272. 1. Fig.; Nr. 24. pag. 409 bis 411. 1. Fig.
13. Finncane, Filariasis and its consequences in Fiji. Lancet 1901. pag. 23.
14. Genet, G., Sur un cas de filariose. (Thèse.) Lyon 1901.
15. Grassi, B. e Noè, G., Propagazione delle filarie del sangue esclusivamente per mezzo della puntura di peculiari zanzare. Atti d. r. Accad. d. Lincei. Bendic. Vol. IX. 1900. Fasc. 5. 2. Sem. pag. 157—162.
16. Grassi, Übertragung der Blutfilariae ganz ausschliesslich durch den Stich von Stechmücken. Z. f. B. XXVIII. S. 652.
17. Green, C. R. M., Notes on the prevalence of filariasis in the Calcutta police force. Indian. med. Gaz. 1902. Nr. 3. pag. 91—92.
18. Gulland, G. Lovell, The condition of blood in filariasis. Brit. med. Journ. April 5. 1902.
19. Hodges, A., Sleeping-sickness and filaria perstans in Busoga and its neighbourhood Uganda protectorate. Journ. of tropical med. 1902. Nr. 19. pag. 293—300.
20. James, On the meta morphosis of the Filaria nocturna in mosquitos of the Anopheles genes. The Indican medical Gazette. Vol. XXV. 1900. pag. 169. Ref. Z. f. B. Bd. 30. S. 987.

21. Kraemer, A., Die wichtigsten Hautkrankheiten der Südsee. Stuttgart 1902.
22. Lochte, Ein Fall von *Filaria sanguinis*. Sitzber. d. biol. Abt. d. ärztl. Ver. zu Hamburg. Jahrg. 1900/1901. S. 10—11.
23. Lothrop and Pratt, A report of two cases of filariasis: Operation for lymphatic varices and chylous hydrocele with removal of adult worms. Am. Journ. of the med. science. 1900. Nov. Ref. Zentralbl. f. Chirg. 1901. Nr. 8.
24. Low, George, C., Notes on *Filaria demarquaii*. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2143. pag. 196—197.
25. Derselbe, Malarial and filarial diseases in Barbadoes. Brit. med. Journ. 14. Juni 1902.
26. Derselbe, *Filaria perstans*. Brit. med. Journ. 1903. Nr. 2204. pag. 723—724. 2 Fig.
27. Louis, W. and Low, George, C., Examination of Dogs for *Filariæ*. (Sambon, L. W. and Low; G. C., Report on two experiments on the Mosquito-Malaria Theory. Appendix B. pag. 50—52.)
28. Maitland, J., The operative treatment of lymphangiectasis of filarial origin. Brit. med. Journ. 1902. Jan. 25.
29. Manson, Patrick and Rickman, J. Goodlee, 2 cases of filariasis, one treated by a new operation, the other untreated. Transact. of the chin. Soc. of London XXXIV. pag. 209.
30. Manson, P., The lifespan of *Filaria medinensis*. The Brit. med. Journ. 4. Juli 1903. Nr. 2218. pag. 110.
31. Marchoux, Du mode de transmission du Dragonneau (*Filaria medinensis*). XIII. Congrès internat. de méd. Paris 1900. Sect. de bactériol. et parasitol. pag. 95—96.
32. Maxwell, J. F., *Filaria* abscess. Journ. of trop. med. Vol. IV. 1901. Nr. 23. pag. 395—399.
33. Noè, G., Propagazione delle filarie del sangue, esclusivamente per mezzo della puntura della zanzare. (II nota prelim.) Atti d. r. acad. d. Lincei. (5). Rendic. cl. sc. fis. mat. nat. Vol. IX. 1900. Fasc. 12. pag. 357—362.
34. Opie, E. L., *Filaria lymphatic varix*. Amer. Journ. of the med. science. 1901. Sept. pag. 251—266.
35. Prout, W. T., Filariasis in Sierra Leone. Brit. med. Journ. Sept. 20.
36. Remlinger, L'éosinophilie dans la filariose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1902. Nr. 28. pag. 1145—1146.
37. Remlinger et Hodara-Bey, Menahem, Deux cas de chylure filarienne. Arch. de parasitol. T. VI. 1903. Nr. 4. pag. 574—584. — Monatsschr. für prakt. Dermatol. Bd. XXXVI. 1903.
38. Seligmann, C. G., Filariasis in British New Guinea. Transact. of the pathol. Soc. of London. LII. pag. 144. 1901.
39. Sicard, J. A. et Blais, Eosinophilie dans la filariose humaine. Compt. rend. de la soc. de biol. 1902. Nr. 35. pag. 1427—1428.
40. Sobotta, E., Über *Filaria sanguinis*. Allgem. med. Zentralztg. LXX. 84.
41. Tribondeau, Note sur la filaire auxiliaire de la société. Compt. rend. d. I. Soc. d. Biol. Paris. T. LV. 1903. Nr. 25. pag. 996.
42. Vaquez et Clesch, Eosinophilie dans la filariose humaine. O. R. Soc. Biol. Paris. T. LIV. 1902. Nr. 35.
43. Vincent, G. A., Observations on human filariasis in Trinidad, W. J. Brit. med. Journ. 1902. Nr. 2143. pag. 189—190.
44. Ziemann, Hans, Ist die Schlafkrankheit der Neger eine Intoxikations- oder Infektionskrankheit? Zentralbl. für Bakt. und Paras. Original. Bd. XXXII. 1902. S. 413.

Filaria medinensis Velsch 1674.

Bei einem im Sudan sich aufhaltenden Europäer beobachteten Chopin und Gandar (8) einen Fall von *Filaria medinensis*, der mit einer eitrigen Arthritis, Ikterus und Albuminurie begleitet war. Die ersten Symptome traten erst, wie P. Manson (29) an 2 Fällen konstatieren konnte, ein Jahr nach stattgehabter Infektion auf.

Prout (5) fand in Sierra Leone *Filaria volvulus*, *F. loa* und eine bisher noch nicht beschriebene *Filaria gigas*.

Filaria Bancrofti Cobbold 1877.

Über das Auftreten der Filariasis wird vielfach berichtet; so von Seligmann (38) (Brit. Neu-Guinea), Daniels (11), Hodges (19), Vincent (43) (Trinidad), Tribondeau (41) (Gesellschaftsinseln), Kraemer (21) (Südsee), Green (17) (Calcutta), Low (24) (St. Kitts-inseln Barbados), Cooke (10) (Baganda). Auf den Fidschiinseln ist nach Finncane (13) die Filariasis weit verbreitet.

In Sierra Leone kommt die Filariasis bei 21 % der Bevölkerung vor (Prout) (35). Das Auftreten ist aber in den einzelnen Teilen des Landes ein verschiedenes. Es richtet sich die Häufigkeit anscheinend nach der der Mosquitos. Wiederholt konnten verschiedene *Filaria*-arten, wie *F. nocturna*, *diurna*, perstans bei ein und demselben Individuum im Blut aufgefunden werden. Die von Bancroft, Manson und Low (24) angestellten Untersuchungen über den Lebenszyklus und die Art der Übertragung der *Filaria Bancrofti* wird auch von Grassi (16) bestätigt. Grassi konnte ebenfalls den unzweideutigen Nachweis erbringen, dass die Blutfilarien wie die Malaria-Parasiten durch den Stich von Stechmücken inokuliert werden können. Für Barbados, wo die Filarienkrankheit sehr verbreitet ist, ergab eine Untersuchung von *Culex fatigans*, wie Low (26) berichtet, dass 23 % der Mosquitos mit Filarien infiziert waren und zwar mit *Filaria nocturna*. Nur bei 35,5 % von den erkrankten Personen bestanden Symptome, während in 64,5 % keine Krankheitserscheinungen bestanden. Nach R. Blanchard (4) wird die Übertragung aller Blutfilarien durch Mücken anzunehmen sein, wenn das auch direkt erst für *Filaria Bancrofti* sicher erwiesen ist. Nicht die *Culex*-arten, sondern die *Anopheles*, welche letztere nur des Nachts Blut saugen, sind nach James (20) die Zwischenwirte der *Filaria nocturna*. Auch die Entwicklung der Fadenwürmer scheint in *Anopheles* rascher vor sich zu gehen. Im übrigen ist James nicht der Ansicht Bancrofts, dass die Parasiten durch den Mückenstich in den Menschen übertragen werden können.

Lothrop und Pratt (23) haben Filarien gelegentlich im Blute eines Mannes gefunden, der bis dahin keine Symptome der Erkrankung

zeigte und sich völlig wohl fühlte. Eosinophilie wurde bei der Filariasis von Remlinger (36), Sicard (39), Coles (9), Vaquez und Clerc (42) und Calvert (6) konstatiert. Letzterer fand, dass die Eosinophilie abhängig ist von dem Auftreten der Embryonen in den peripheren Hautgefäßen. Die Embryonen scheinen einen positiven chemotaktischen Einfluss auf die eosinophilen Zellen auszuüben, welche ihnen nach der Peripherie folgen. Das Maximum ihrer Häufigkeit liegt für sie in den Hautkapillaren einige Stunden später als das der Embryonen.

Remlinger und Hodara (37) sahen zwei Fälle von Chylurie, welche sich auszeichneten durch das Fehlen von Hämaturie, sowie die dicke Konsistenz des Urins, durch den geringen Fettgehalt desselben, durch die Eosinophilie (70 und 75 %), durch die lange Dauer der Krankheit, ihren weiteren Verlauf, durch die Heilung der Chylurie mittelst Terpentin und Ausspülungen der Blase mit einer Höllesteinlösung.

Gelegentlich werden durch die Filarien Abszesse hervorgerufen; es berichten über derartige Vorkommnisse Prout (35), Maxwell (32).

Manson hat bekanntlich die Theorie aufgestellt, dass die Schlafkrankheit der Neger durch die in den Gehirngefäßen auftretenden Filarien bedingt sei. Ziemann (44) fand in Kamerun Filarien ausserordentlich häufig im Blute der Neger. Die Schlafkrankheit ist daselbst unbekannt. Gegen diese Ätiologie spricht übrigens auch der Umstand, dass die Erkrankung auftritt, ohne dass Filariaembryonen im Blut gefunden werden. Filarien wurden in Kamerun in mehreren Tausenden von Blutuntersuchungen nur bei Negern gefunden. In Westindien wurden nach Low die Embryonen auch bei Weissen konstatiert, ein neuer Beweis für die mancherlei Verschiedenheiten in den einzelnen Tropenländern.

Low (26) gibt eine Beschreibung der *Filaria perstans*, deren Muttertiere sich im Bindegewebe des Mesenteriums finden. Der Zwischenwirt ist noch unbekannt, ist vielleicht in *Taeniorhynchus fusopennatus* zu suchen. Auch Low spricht sich gegen den Zusammenhang zwischen Filariasis und Schlafkrankheit aus.

Filaria loa Guyot 1778.

Blanchard (3) gibt eine Übersicht über die bisher bekannten 25 Fälle von *Filaria loa*. Ein von ihm beobachteter Fall betraf einen 2½ Jahre in Ogowé ansässigen Missionar. Die ersten Erscheinungen traten schon 2 Wochen nach der Infektion im linken Auge auf. Der Parasit wanderte anscheinend nach ca. ½ Jahr in das rechte Auge über. Nach der Extraktion desselben, einem Weibchen, wurde im linken Augenlide auch ein Männchen aufgefunden. Prout (35) berichtet über das Auftreten von *Filaria loa* in Sierra Leone.

c) *Trichocephalus trichiurus* Linné 1771.

1. Becker, Über die durch *Trichocephalus dispar* verursachten Krankheitszustände. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 26
2. Dziembowski, *Trichocephalus dispar* als Ursache der Blinddarmentzündung. (Cianka ludzka jako powód zapalenia kiszki ślepej.) Nowiny lekarskie 1901. Nr. 7. pag. 435. (Polnisch).
3. Girard, Présence de deux trichocéphales dans l'appendice ileo-coecal. C. R. Soc. Biol. Paris T. 1901. pag. 265.
4. Derselbe, Rôle des *Trichocephales* dans l'infection de l'appendice ileocoecal. Annal. de l'Institut Pasteur. Juin. 1901.
5. Guiart, Le trichocéphale et les associations parasitaires. C. R. Soc. Biol. Paris. T. 53. 1901. pag. 302.
6. Hausmann, Zur Symptomatologie und Therapie der durch den *Trichocephalus dispar* verursachten Gesundheitsstörungen. St. Petersburger med. Wochenschr. 1900. Nr. 31.
7. Heine, Beiträge zur Anatomie und Histologie der *Trichocephalen*. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XXVIII. Nr. 23. 1900.
8. Helminthiasis und Appendicitis, Acad. de méd. Paris. Séance. 26. April 1901.
9. Metschnikoff, Zur Ätiologie des Wurmfortsatzes. Russki Wratsch. Nr. 1. 1902. Ref. Russ. med. Rundschau. Nr. II. 1902, 03.
10. Rostowzeff, Über die Rolle der Darmwürmer in der Ätiologie der Perityphlitis. Bolnitsch. Gaz. Botkina 1902. Nr. 28.
11. Schiller, Beiträge zur pathologischen Bedeutung der Darmparasiten, besonders für die Perityphlitis. Beitr. z. klin. Chir. Bd. XXXIV. 1902. Heft 1. S. 197.
12. Stiles, An Egyptian and Japanese strongyle (*Strongylus subtilis*) which may possibly occur in retourning American troops. U. S. Depart. of Agr. Bur of Animal Ind. Bull. Nr. 35. 1902.
13. Wirsaladze, Welche Bedeutung kommt den Darmwürmern in der Ätiologie der Appendicitis zu? Bolnitsch. Gaz. Botkina 1902. Nr. 29.

Zur Symptomatologie dieses Parasiten sind mehrere interessante Beiträge geliefert worden. Nach Becker (1) rufen die *Trichocephalen* Symptome hervor 1. seitens des Magendarmkanals, Dickdarmkatarrh, Diarrhöen, Auftreten von Blut im Stuhl, peritonitische Erscheinungen. 2. Symptome von seiten des Nervensystems, Hirnerscheinungen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, meningitische Erscheinungen. Hierhin rechnet Becker die beiden Fälle von Burchardt. 3. Symptome von seiten des Blutes: Anämie mit ihren Folgezuständen. Zu dieser Gruppe zählt Becker zwei von ihm beobachtete Erkrankungen. Auch nach Hausmann (6) gehört der *Trichiurus* nicht zu den harmlosen Parasiten. Allgemeine wie lokale Neurosen, Gehirnerscheinungen, Magen- und Darmerscheinungen, bald Reiz-, bald Depressionssymptome können auftreten. Hausmann hält dieselben zum Teil für reflektorische, zum Teil für toxische Erscheinungen. Nach Girard (3) können die *Trichocephalen* auch dadurch gefährlich werden, dass sie bei ihrem Eindringen in die Schleimhaut des Darmes kleine Wunden schaffen, welche die Eintrittspforte für Bakterien werden können. Girard fand in einem

durch eine Appendicitis bedingten Falle von Bauchfellentzündung nach der Amputation des Processus zwei Trichocephalen, welche tief in die Schleimhaut eingegraben eine Ulzeration verursacht hatten. Die Geschwürsstelle stand vor der Perforation. Auch Schiller (11) und Dziembowski (2) sprechen sich für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Appendicitis und Trichocephaliasis aus.

Trotz der Häufigkeit der Eingeweidewürmer wird in China die Appendicitis, wie Matignon berichtet, nur selten angetroffen. Auch Guiard (5) spricht sich gegen den ätiologischen Zusammenhang aus. Rostowzeff (10) und Wirsaladze (13) konnten den parasitären Ursprung der Appendicitis nicht bestätigen.

d) *Trichinella spiralis*. Owen 1835.

1. Blumer and Neumann, Report of family outbreak of Trichinosis. American Journ. of med. scienc. 1900. Jan. pag. 14—24.
2. Brooks, Harlow, A case of trichinosis. Proceed. of the New York pathol. Soc. pag. 167.
3. Mc. Crae, Thomas, A case of typhoid fever, with trichinosis and eosinophilia. Amer. Journ. of med. Sc. CXXIV. 1. pag. 56. July.
4. Da Costa and Dorsett, Report of a case of sporadic trichinosis. Amer. Journ. of the med. science 1901. Dec. pag. 725—736.
5. Drake, Trichinosis. Journ. of med. research. Vol. VIII. 1902. Nr. 1. pag. 255—267.
6. Garria é Izcara, La triquinosis en Murcia. Memoria é informe. Madrid 1901. Washington 1901.
7. Gordinier, Report of two cases of sporadic or Family trichinosis; with remarks on the importance of eosinophilia in the peripheral circulation as an aid to diagnosis. Med. News. Vol. LXXVII. 1900. pag. 965—968
8. Lübke, Über das Vorkommen von Trichinen beim Dachs. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene. Jahrg. XIII. 1903. Heft 4. S. 116—117.
9. Pietrowicz, Report of a case of Trichinosis. Transact. of the Chicago path. soc. 1903. Jan. 13. Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl. Bd. 33. S. 738.
10. Rosenberger, R. C., A case of trichinosis, with remarks on trichinosis and eosinophilia. Proceed. of the pathol. Soc. of Philad. N. S. IV. 10. pag. 277. Oct.
11. Schroll, Nogle Tilfaelde of Trichinose. Hospitalstidenda 1903. Nr. 42.
12. Sears, George, G., A case of trichinosis. Boston med. and surg. Journ. CXLIV. 22. pag. 523. May.
13. Stiles, *Trichinella spiralis*. Trichinosis and Trichina-Inspection. a zoological study in public hygiene. Proc. Path. Soc. Philadelphia. Nr. 8. Vol. IV. 1901. Nr. 7. pag. 137—158.
14. Strandgeard, Holger, Et Tilfælde of Trikinose som tilfættig Komplikation ved en Cancer mammae. Låger 46.
15. Tempel, M., Beitrag zur Untersuchungspflicht der Hunde auf Trichinen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. Jahrg. XI. 1901. Heft 6. S. 147—151.
16. Williams, Herbert, W., The frequency of trichinosis in the United States. Journ. of Med. Research. Vol. VI. 1901. pag. 64.

Beim Dachs wurden von Lübke (8) Trichinellen gefunden. Tempel (15) fordert, dass in Gegenden, in denen Hundefleisch des häufigeren verzehrt wird, die Untersuchungspflicht auch auf die Hunde ausgedehnt werde.

In den Jahren 1881—1898 sind, wie Stiles (13) berichtet, in Deutschland 6329 Fälle von Trichinosis mit 318 Todesfällen, also 5,02% vorgekommen. In den Jahren 1860—1880 betrug die Zahl 8491 mit 513, das ist 6,04% Todesfälle. Eine Beseitigung der Trichinose ist also nicht erreicht, wohl aber ist durch die Vernichtung der infizierten Schweine die Infektionsgefahr allmählich eine geringere geworden.

Williams (16) berichtet, dass er in Buffalo 505 Leichen auf Trichinosis nach der von den Trichinenschauern bei Schweinen vorgenommenen Methode untersucht und in 5,34% der Fälle Trichinen hat nachweisen können. Relativ am häufigsten fand sich das Zwerchfell mit Trichinen durchsetzt. Der Nationalität nach erwiesen sich die in Amerika geborenen Weissen noch stärker infiziert, als die in Deutschland geborenen. Zum Teil war die Infektion eine beträchtliche. Nur in zwei Fällen waren die verkalkten Trichinen mit blossem Auge erkennbar. Jedenfalls weist die Arbeit darauf hin, dass die Häufigkeit der Trichineninfektionen eher unter- als überschätzt wird.

Scholl (11) bespricht die Schwierigkeiten der Diagnose der Trichinosis bei leichten, beginnenden und sporadischen Fällen. In der von Blumer und Neumann (1) beobachteten kleinen Epidemie fehlten zumeist die anfänglichen Magen- und Darmerscheinungen fast vollkommen. Es bestand eine Leukocytose mit einer starken Vermehrung der eosinophilen Zellen. Im Anfange der Krankheit war mehrfach eine Abnahme der kleinen mononukleären Zellen vorhanden. Das Auftreten der Eosinophilie bei der Trichinosis wird weiterhin von Crae (3), Rosenberger (70) und Gordinier (7) betont.

Ankylostoma duodenale Dubini 1843.

Literatur.

1. Backer, O., On ankylostomiasis. The Brit. med. Journ. 28.
2. Bentley, On the Causal Relationship between „Ground. Itch“ or „Pani-Gho“ and the Presence of the Larvae of the Ankylostom duodenale in the Soil. Brit. med. Journ. 1902. Vol. I. Nr. 2148. pag. 190—198.
3. Buggess, A case of ankylostomiasis at Philadelphia. Publ. health. rep. 1901. Nr. 44. pag. 2580.
4. Boycott, A. E. and Haldane, J. S., An outbreak of Ankylostomiasis in England. Nr. 1. Journ. of Hyg. Vol. III. 1903. Nr. 1. pag. 95—136. 5 Taf. u. 1 Fig.
5. Bancroft, Th. L., On a probable way by which the young Ankylostomum duodenale enters the human subject. Austral. med. magaz. 1902. 20. Febr.
6. Bruns, Die Gefahr der Infektion mit Ankylostoma duodenale im Grubenbetrieb. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 11.
7. Calvert, Note on the prevalence of Ankylostoma duodenale in the Darbhanga district. Ind. med. gaz. 1901. p. 136.
8. Campbell, Ankylostomiasis in the Andamans. Ind. med. Gaz. 1900. Nr. 10. pag. 377—380.

9. Capps, Jos., Uncinariasis or ankylostomiasis. Journ. Amer. med. assoc. Vol. XL. 1903. Nr. 1. pag. 28.
10. Ceresole, Giulio, Difendiamoci dell' Anchylostoma duodenale. Rivista med. 31. Aug. 1900.
11. Claytor, Thomas A., Uncinariosis (ankylostomiasis). Amer. Journ. of med. Sc. CXXIII. 1. pag. 28. Jan. 1902.
12. Claytor, The treatment of Uncinariasis. The Journ. of the Amer. med. Ass. 1903. Nr. 5.
13. Delamare, P. H., Ankylostomiasis. Brit. Guiana med. annual for 1902. pag. 64—68.
14. Elliott, William, E. Lloyd, On the causal Relationship between „Ground-Itch“ or „Pani-Ghao“ and the Presence of the Larvae of the Ankylostoma duodenale in the soil. Brit. med. Journ. 1902. Vol. 1. Nr. 2152. pag. 807—808.
15. Fearnside. Ankylostoma duodenale. Ind. med. Gaz. 1900. Nr. 10. pag. 383—384.
16. Frassi, Profilassi della anchilostomiasi. Clinica moderna 1901. 13. Febr.
17. Gabbi, U., Sulla patogenesi dell' anchilostoma anemia. La Riforma medica 1903. Nr. 25. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1903. L. B. S. 175.
- 17a. Gabbi, U. und Nadala, Gaz. degli osped. 1901. Nr. 48.
18. Goellner, A., Uncinariasis (Ankylostomiasis) in the Southern States. Journ. Americ. med. assoc. Vol. XL. 1903. Nr. 1. pag. 36—38.
19. Goldmann, Hugo, Über Ankylostomiasis. Ver. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. Karlsbad 1902. Teil 2. Hälfte 2. 1903. S. 42.
20. Grünberger, Victor, Beitrag zum Studium der Ankylostomiasis. Wiener med. Wochenschr. LII. 52. 1901.
21. Hansell, A. F., Eye complications in a case of ankylostomiasis. Transact. of the Amer. ophthalm. Soc. XXXVIII. pag. 377. 1901.
22. Iberer, Joh., Über die Ankylostomagefahr in Kohlengruben. Münchener med. Wochenschr. Jg. L. 1903. Nr. 23. S. 992—995.
23. Kennard, C. P., Ankylostomiasis. Brit. Guiana med. annual for 1902. pag. 61—64.
24. Klaassen. W. C., Naar aanleiding van de hydrage van Dr. L. Steiner „Over het veelvuldig voorkomen van Ankylostomum duodenale bij de Inlandsche bevolking“. Geneesk. Tijdschr. voor Nederlandsch-Indie. Deel. XLIII. 1903. Afl. 1. pag. 94—100.
25. v. Linstow, Helminthologische Beobachtungen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. Orig. S. 526.
26. Liston, Ankylostomiasis as a cause of anaemia and „spongy gums“. Ind. med. Gaz. 1900. p. 380.
27. Loos, Über das Eindringen der Ankylostomalarven in die menschliche Haut. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. 29. S. 733.
28. Loos, A., Weiteres über die Einwanderung der Ankylostomen von der Haut aus. Zentralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Orig. Bd. XXXIII. 1903. Nr. 5. S. 330—343.
29. Derselbe, Über die Gültigkeit des Gattungsnamens Ankylostomum Dubini. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. XXXI. S. 422. 1902.
30. Derselbe, Einige Bemerkungen zu Pieris „Kurzer Erwiderung“. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXV. Orig. S. 602.
31. Maxwell, On ankylostomiasis in South China. Journ. of trop. med. Vol. IV. 1901. Nr. 19. pag. 317—318.
32. Nagel, Beitrag zur Behandlung der Ankylostomiasis. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 545.
33. Nicholls, Ankylostomiasis in the Leeward Island. Journ. of tropic. med. Vol. III. 1900. pag. 54—55.
34. Ozzard, A. P., Life-history of the Ankylostomum duodenale. Brit. Guiana med. annual for 1902. pag. 59—61.

35. Pieri, G., Sur le mode de transmission de l'Ankylostoma duodenale. Arch. ital. de biol. T. XXXVII. 1902. Fasc. 2. pag. 269—273.
- 35a. Derselbe, Sul modo di trasmissione dell' anchylostoma duodenale. Policlinico 1902. 12 Aprile.
36. Derselbe, Nuove ricerche sul modo in cui avviene l'infezione de Ankylostoma. Rend. R. Acc. dei Lincei. Cl. fis mat e nat. Ser. 5. Vol. XII. Sed. dall' 8. Nov. 1903.
37. Pisenti, G. e Mandolesi, S., Anchylostoma e pellagra. Gazz. d. osped. 1900. 14 Luglio.
38. Pool, Thymotal; a new remedy for ankylostomiasis. Med. News. 1901. Nr. 9. pag. 332. March.
39. Previtera, Due casi probabili di Taenia leptocephala nei minatori delle zofare. Boll. Accad. Givernia sc. nat. Catania. F. LXIII. 1900. pag. 9—11.
40. Rogers, Note on the prevalence of the Ankylostomum in Calcutta. Ind. med. Gaz. 1900. p. 472.
41. Sandwith, Note on the entrance of ankylostoma embryos into the human body by means of the skin. Brit. med. Journ. 1901. Nr. 1224. pag. 690—691.
42. Schaefer, Anchylostoma duodenale in Texas. Med. News. Vol. L. XXIX. 1901. Nr. 17. pag. 655. Oct.
43. Smith, Uncinariasis in the South. The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1903 Nr. 12.
44. Steiner, Over het veelvuldig voorkomen van Ankylostomum duodenale by de Inlandsche bevolking. Geneesk. Tijdschr. v. Needorl. Ind. Deel. XLII. 1902. Aft. 4. pag. 327.
45. Stiles, Ch. Wardell, The Significance of Recent American Cases of Hookworm Disease (Uncinariasis, or Anchylostomiasis) in Man. XVIII. Annual Report of the Bureau of Animal Industry (1901). Washington 1902. pag. 183—222, with fig. 113—204.
46. Stiles, Hook worm disease in the south. Frequency of infection by the parasite (Uncinaria american). Publ. health rep. 1902. Nr. 43. pag. 24433.
47. Strickmann, R., A case of anchylostomiasis in Scotland. The Brit. med. Journ. 25 July. 1903.
48. Stone, William Ridgely, The geographic distribution of uncinariasis in the United States. Med. News. Vol. LXXXII. 1903. Nr. 15. pag. 680—683. 2 Fig.
49. Szleifstein, Julian, Ankylostomiasis et Ankylostoma duodenale. Pam. Tow. lek. Warszawa. P. XCVIII. 1902. pag. 201—232.
50. Tenholt, Ankylostomiasis im rheinisch-westfälischen Kohlenrevier; Ursache und Bekämpfung. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. Jg. XVI. 1903. Nr. 8. pag. 297—303.
51. Derselbe, Die Gefahr der Infektion mit Ankylostoma duodenale im Grubenbetrieb. Münch. med. Wochenschr. Jg. I. 1903. Nr. 13. S. 563—565.
52. Derselbe, Die Ankylostomiasis-Frage. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Ref. Bd. XXXIV. S. 1, 33.
53. Yates, John L., Pathological report upon a fatal case of enteritis with anemia caused by uncinaria duodenalis. Bull. of the Johns Hopkins. Hosp. XII. 129. pag. 366. Dec.

Verbreitung.

Über das Vorkommen der Ankylostomiasis haben Zinn und Jacoby zuvor ein erschöpfendes Bild gegeben. Von R. Strickmann (47) wurde die Erkrankung bei einem Kohlenarbeiter in Lanarkshire in Schottland beobachtet, von Klaassen (28) und Steiner (44) wurde die Ausbreitung der Krankheit in Niederländisch Indien, von Nicholls (32) auf den

Antillen, von Rogers (40), Calvert (7) und Campbell (8) in Indien, von Maxwell (31) in Südchina, von Bogess (3), Stone (48), Smith (43), Goellner (18), Schaeffer (42) in Amerika, von Boykoff und Haldane (4) in England beschrieben. Previtera (39) fand in den Bergwerken von Muglia bei Cantania Ankylostomen in 75 % der untersuchten Fälle meist in Gemeinschaft mit *Ascaris* und *Trichiurus*.

Nach Tenholt (50) haben nicht die Wallonen, sondern ungarische Bergarbeiter die Seuche in das rheinisch-westfälische Kohlenrevier eingeschleppt; nach England gelangte sie durch Bergleute, welche aus den Tropen in die Heimat zurückkehrten. Bruns (6), welcher Massenuntersuchungen auf den durchseuchten Zechen durchgeführt hat, fand, dass 50, 70—80 selbst bis 90 Prozent der Bergarbeiter Träger des *Ankylostoma* sind. Nach Bruns bedeutet jeder Parasitenträger eine Gefahr für eine disponierte Zeche. Iberer (26) hält einen grossen Teil der Donau-Theisslandbevölkerung in endemischer Weise für wurmkrank.

Nach Stiles (45) wird bei der Landbevölkerung der Südstaaten der Union ein dem *Ankylostoma* ähnlicher Parasit — *Uncinaria americana* — gefunden, welcher ähnliche Krankheitserscheinungen, wie das *Ankylostoma* hervorruft. Seine Heimat ist der Landboden, während er in den Lehmdistrikten selten zu finden ist. Die ganze arme Bevölkerung ist von ihm befallen; die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder wird durch den Parasiten gehemmt. Erkrankte, welche 20—23 Jahre alt sind, gleichen 11—16 jährigen Kindern. Der Parasit wurde bei dem westafrikanischen Schimpansen aufgefunden, von dem aus die Infektion des Menschen vielleicht erfolgt ist.

Auch Capps (9) weist darauf hin, dass in Amerika zwei für den Menschen infektiöse Arten vorkommen: *Uncinaria* (*Ankylostomum*) *duodenale* oder Darmblutegel und *Uncinaria americana*. Die Verbreitung geschieht vornehmlich durch das Wasser und durch mit Parasitenbrut besudelte Hände. Das *Ankylostomum duodenale* wurde von Capps auf der Landenge von Panama in einem tödlich verlaufenden Falle konstatiert. Wahrscheinlich wurde hier die Infektion durch italienische Arbeiter vermittelt. Tonsino glaubt, dass die *Ankylostomiasis* auch schon vor dem Bekanntwerden des Parasiten in Nordeuropa aufgetreten ist. Er folgert dies aus der Beschreibung einer „perniziösen Anämie“ durch Biermer und durch die Befunde von Vitt, der seinerseits in den Fäces zahlreiche Eier von *Oxyuris* auffand. v. Linstow (26) gibt eine genaue Beschreibung des von Stiles (45) zuerst beschriebenen *Ankylostomum americanum* Stiles: An dem nach der Rückenseite gekrümmten Kopfende steht ein grosser Mundbecher; am Grunde desselben 5 kegelförmige Vorragungen. Die beim *Ankylostoma duodenale* hier vorhandenen hakigen Zähne fehlen. Cuticula quervergeringelt. Das

Männchen ist 6,78 mm lang und 0,31 mm breit; die schmalen Cirren messen 1,36 mm; die Seitenlappen der Bursa sind von je 6 Rippen gestützt. Das Weibchen hat eine Länge von 9,9 mm und eine Breite von 0,35 mm; der kegelförmige Schwanz nimmt $\frac{1}{45}$ der ganzen Länge ein. Die Vagina liegt hinter der Mitte. Die Eier sind 0,065 mm lang und 0,046 mm breit.

Infektion.

Loos (27) hat bekanntlich darauf hingewiesen, dass die Ankylostomen die Fähigkeit besitzen, durch die Haut des Menschen sich aktiv einzubohren und auf einem zunächst noch unbekannten Wege in den Darm zu gelangen, um daselbst zur Geschlechtsreife heranzuwachsen. Loos (27—30) wiederholte seine Versuche. Die zu denselben benutzten Larven gewann Loos durch Vermischung des Kotes mit ungefähr dem gleichen Volumen Tierkohle, Ausziehen der reifen Larven mit Wasser und wiederholtes Filtrieren derselben durch Fliesspapier. Ein Tropfen des stark larvenhaltigen Wassers wurde auf einen zur Amputation bestimmten Unterschenkel gebracht. Nach der Operation, im ganzen etwa 1 Stunde nach der Infektion, zeigte sich, dass die Larven durch die Haarbälge in die Haut eingedrungen waren; namentlich in den grösseren hatten sich massenhaft Larven angesammelt. In Unmassen werden sie unter der obersten verhornten und teilweise bereits etwas abgelösten Epidermis lagernd angetroffen. Sobald sie erst einen Stützpunkt erlangt haben, schieben sie sich weiter vor und gelangen in das Stratum mucosum. Von den Gängen der Schweissdrüsen machen hingegen die Larven keinen Gebrauch. Loos glaubt, dass dieser Einwanderungsmodus in Ägypten eine grosse Rolle spielt, weniger die Übertragung durch das Wasser. Im Wasser sinken die Larven sehr bald zu Boden besonders bei kühlerem Wetter. Beim Wassers schöpfen werden sie also nur dann in die Gefässe gelangen, wenn der Bodensatz in die Höhe gebracht worden ist. Anders gestalten sich die Verhältnisse in fließendem Wasser. Loos glaubt, dass die aktive Einwanderung neben der passiven Übertragung ihre Rolle spielt, besonders wenn die Arbeiter eine Fussbekleidung nicht tragen.

Pieri (35, 36), ein Schüler Grapis, wendet sich gegen die von Loos behauptete Einwanderung der Ankylostomen durch die Haut. So hat er allerdings selbst die von Loos auf der Haut beobachteten Reizerscheinungen gesehen, ebenso das Auftreten von *Ancylostoma* im Stuhl, schreibt aber letzteres dem zufälligen Verschlucken einzelner Larven zu. Bei den Versuchsgenossen Pieris wurden Eier in den Fäces nicht beobachtet. Loos macht dagegen geltend, dass Pieri nicht lange genug seine Versuchsgenossen auf die Abwesenheit der

Eier kontrolliert hat. Auch bei Pieri selbst ist nach den Erfahrungen von Loos die mitgeteilte Beobachtungszeit zu kurz gewesen, um ein abschliessendes Urteil zu gestatten. Loos widerlegt die von Pieri aufgestellte Behauptung, indem er auf die fehlerhafte Versuchsanordnung Pieris hinweist. Unter anderem betont Loos, dass die jungen Larven wahrscheinlich nach ihrem Eindringen in den Körper von der Haut aus, erst im Darm sich weiter entwickeln und wachsen. Die eingetrockneten Larven bleiben übrigens nur so lange am Leben, als die sie umgebende Larvenhaut die Feuchtigkeit im Innern zurückhält. Sobald letztere zu verdunsten beginnt, tritt Schrumpfung des Körpers ein. Vollkommene Austrocknung ist stets auch vollkommener Tod. Übrigens gelang es Loos, den Infektionsmodus von der Haut nochmals experimentell bei einer Person durchzuführen. Die ersten Ankylostomaeier erschienen 71 Tage nach der Infektion. Im übrigen gelang der Nachweis, dass die Larven von *Ankylostoma caninum* (die Larven von *Ankylostoma duodenale* dürften sich kaum anders verhalten) auf die nassen Haare ihres Wirtes gelangt, alsbald in die Haut eindringen. In einer Erwiderung betont Pieri die Zuverlässigkeit seiner Untersuchungen, die überdies nicht bloss mit *Ankylostoma duodenale*, sondern auch mit der *Uncinaria americana* ausgeführt wurden.

Lambinet prüfte eine Reihe von Chemikalien bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die Eier und Larven von *Ankylostoma*. Er fand, dass Osmiumsäure, Alkohol, Eisessig, Chloroform erst nach längerer Einwirkung auf die Brut deletär wirken. Zur Desinfektion von Abortsanlagen sind die Reagenzien wegen ihres hohen Preises nicht geeignet, zumal sie auch nur in die äusseren Schichten eindringen.

Im Gegensatz zu Loos behauptet Pieri, dass auf Deckgläschen eingetrocknete Larven allmählich wieder ihr normales Aussehen annehmen und ihre charakteristischen Bewegungen ausführen. Die Zahl der zum Leben zurückkehrenden Larven verminderte sich progressiv bis zum siebenten Tage; mit den acht Tage lang eingetrockneten Larven blieb das Resultat negativ. Feuchtigkeit und geringe Wärme hatten vielleicht Einfluss auf diese Erscheinungen. Bei drei mit *Ankylostoma caninum* am Hunde bei einem mit *Ankylostoma duodenale* am Menschen angestellten Versuchen hat Pieri negative Resultate zu verzeichnen gehabt. Pieri glaubt nicht eher die Untersuchungen von Loos anerkennen zu können, bis das Schicksal nach dem Eindringen in die Haarfollikel bis zu ihrem Erscheinen in der Darmwand festgestellt worden ist. Demgegenüber macht Loos geltend, dass Pieri es nicht verstanden habe, bei seinen Versuchspersonen und Tieren die Larven aufzufinden. Eine weitere diesen Weg demonstrierende Mitteilung stellt Loos in Aussicht.

Entwicklung.

Die Entwicklung der Eier von *Ankylostoma* wird nach Bruns (6) in den Gruben durch die Feuchtigkeit derselben, die erhöhte Luftwärme, deren für Larven erträgliches Mindestmass 21—22° beträgt, wie durch das Fehlen des Sonnenlichtes begünstigt. Von den unter Tage beschäftigten waren 50—90% Parasitenträger; manche Zechen waren wurmfrei. Bruns betont, dass nicht nur der Wurmkrank, sondern auch der bisher gesunde Parasitenträger, der Wurmbehaftete, eine Gefahr für die Verbreitung der Krankheit bilde. Gruben mit einer Temperatur unter 22° C unterliegen nach Tenholt (50, 51) nicht der Gefahr der Verseuchung. Die bei weitem grössere Zahl derjenigen Gruben, auf welchen nur vereinzelte oder doch auffällig wenige Fälle der Krankheit vorkommen, verdanken dies der niedrigen Temperatur in der Grube, bei welcher die Keime nicht aufkommen, selbst wenn sie hineingetragen werden. Von gleicher Bedeutung ist die Trockenheit der Gruben, welche die Belegschaft gegen die Krankheit schützt. Sobald die Schlamm- bildung nicht vorkommen kann, fasst die Krankheit, obwohl die Temperatur 24—25° C beträgt, keinen Boden. Nichts ist der Larvenentwicklung feindlicher als das Eintrocknen des Nährbodens. Könnte man einen der Faktoren: erhöhte Temperatur oder Feuchtigkeit aus den Gruben eliminieren, so würde man weiterer Massnahmen zur Bekämpfung der Seuche nicht bedürfen. Die Behauptung, dass die Larven besonders an den Kappen, an den Firsten zu finden sind, hält Tenholt durch seine Untersuchungen für widerlegt, ebenso für wenig wahrscheinlich die Infektion durch das Eindringen der Larven in die Haut.

Die Seuche ergreift stets zuerst die mit den Schlammherden in Berührung tretenden Hauer, erst später die Beamten. In der Regel erfolgt die Infektion durch die beschmutzte Hand. Bei der Verbreitung spielt übrigens vielleicht der von Tenholt konstatierte Wandertrieb der Larven eine gewisse Rolle. Eine Übertragung der Larven durch die Luft dürfte ausgeschlossen sein. Die Berieselung der Gruben ist wahrscheinlich nach Tenholt nicht belanglos. Dieselbe kann jedoch nur ihre üble Wirkung entfalten, wenn eierhaltiger Kot in der Grube deponiert ist, die Temperatur der Grube die Entwicklung der Brut gestattet, das Rieselwasser nicht sofort einsickert. Von Iberer (26) wurde darauf hingewiesen, dass durch die Berieselung die *Ankylostoma*-Gefahr beseitigt würde.

Der von Barbier aus den belgischen Bergwerken vertretenen Ansicht über die Bedeutung der Trinkwasserfrage hält Tenholt gegenüber, dass auf den westfälischen Gruben die Bergleute mitgenommenen Kaffee trinken. Das Hineingelangen der Larven in die Wasserleitung und in das Mergelwasser sei ausgeschlossen.

Symptome.

Tenholt (50) betont, dass nicht die Dauer der Erkrankung und die Zahl der vorhandenen Parasitenträger, wie Leichtenstern annahm, für die Stärke der Blutarmut verantwortlich sind. Tenholt weist auf die toxisch wirkenden Stoffwechselprodukte der Parasiten hin, welche auf den Wirt übertragen werden. Es kommt darauf an, ob der Wirt individuell gegen dieselben geschützt ist oder nicht. Unter Umständen kann die Blutarmut eine beträchtliche, die Zahl der Würmer aber eine geringe sein. Auch Gabbi (17) hält die anämischen Erscheinungen nur zum Teil durch die Blutverluste bedingt, vielmehr weist er auf die durch die Toxine hervorgerufenen Veränderungen des Blutes und Knochenmarkes hin. Selbst bei starker Ankylostomiasis brauchen nach den Erfahrungen Iberers (21) die Träger nicht wurmkrank zu sein, geschweige denn arbeitsunfähig. Selbst bei jahrelanger Erkrankung sehen einzelne blühend gesund aus und wohlgenährt.

Hansel (29) sah in einem Falle von Ankylostomiasis beide Papillen ödematös, die Netzhäute in einer schmalen Zone um dieselben infiltriert, beiderseits Netzhautblutungen. Dieselben schienen nicht aus Extravasaten, sondern aus Transsudaten zu bestehen.

Grünberger (26) konstatierte in einem von ihm publizierten Falle von Ankylostomiasis das Fehlen der Charkotschen Kristalle und eine ungleichmässige Verteilung der eosinophilen Zellen im Darme.

Pisenti und Mandolesi (37), welche bei Pellagrakranken fast stets Ankylostomeneier in den Fäces fanden, neigen zu der Ansicht, dass die Ankylostomen auch Pellagra erzeugen können (?).

Gabbi und Nadala (17a) berichten, dass 3 ccm Serum von Ankylostomakranken genügten, um bei Kaninchen schwere Hämaturie hervorzurufen; unter 6 Kranken zeigten 5 diese Eigenschaft des Blutes. Von den im Anfang der Krankheit stehenden Personen waren 11 ccm nötig, um diese Erscheinung hervorzurufen.

Behandlung.

Von den prophylaktischen Massregeln ist die Beseitigung der Fäkalien die wichtigste. Sobald die Exkremente nicht mehr auf freier Erde abgelagert werden, muss nach Tenholt die Krankheit allmählich verschwinden. Auf den meisten Zehen sind undurchlässige Abortskübel eingeführt. Tenholt hält den Vorschlag Barbiers für zutreffend, dass der Bergmann angehalten werde, den Stuhlgang vor der Einfahrt in die Grube zu Hause zu verrichten; ferner tägliche Entleerung und Desinfektion der Kübel, strenges Verbot der Beschmutzung der Kübel, gründliche Reinigung des Körpers und Kleiderwechsel vor

dem Verlassen der Grube, Massregeln, welche in den westfälischen Gruben neben anderen schon längst eingeführt sind.

Von den dem Berieselungswasser zuzusetzenden Desinfizientien hat sich nach Tenholt als am meisten empfehlenswert die Kalkmilch erwiesen, während Kreosol und Ammoniakwasser weniger genügen.

Ein weiterer Weg, der Seuche Herr zu werden, sieht Tenholt in der gründlichen Revision der Bergleute, der Aussonderung der krank erscheinenden Arbeiter. Die Stühle derselben werden einer genauen Untersuchung unterzogen. Die Erkrankten werden einer Abtreibungskur unterworfen. Interessant ist die Beobachtung, dass die negativ ausgefallene mikroskopische Untersuchung keine absolute Sicherheit gewährt, dass der betreffende Bergmann wurmfrei ist. Nicht völlig ausgeheilte Arbeiter sind auf den wurmmunnen Gruben zu beschäftigen. Hier tritt schliesslich Spontanheilung ein. Die eingehende Arbeit Tenholts, deren Hauptinhalt wir hier wiedergeben, muss im Original gelesen werden.

Von allen Abtreibungsmitteln verdient vor allem der Farnkraut-extrakt genannt zu werden. Tenholt empfiehlt: Rp. Extracti filicis 8,0 Chloroformi gtt. XII. Syr. sennae 16,0. Die in dem Filixextrakt enthaltene amorphe Säure, welche der Träger der anthelminthischen Wirkung und frei von jeder toxischen Nebenwirkung ist, das sogen. Filmaron wurde von Nagel (32) mit Erfolg angewandt; seine Verordnung lautete: Rp. Filmaron 0,7 Chlorof. 1,5 Olei Ricini 20,0.

***Eustrongylus gigas* Rud. 1802.**

Stürz: Chylurie. Deutsche med. Woch. V. Bd. 1902. p. 222 u. 237.

Stürz will bei einem Falle von Chylurie ein Ei von *Eustrongylus gigas* gefunden haben. Nähere Mitteilung ist nicht erfolgt.

***Ascaris lumbricoides* L.**

Literatur.

1. Ager, Perforation of the normal intestine by an *ascaris lumbricoides*. The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1903. Nr. 9.
2. Alessandrini, Sopra due casi di anormale espulsione di *Ascaris lumbricoides* Lin. Bull. Soc. Romana p. g. studi zoolog. T. VIII. 1899.
3. Barsi, Febris typhoides helminthiastica. Wiener med. Wochenschr. 1903. Nr. 81.
4. von Cackovic, M., Obturationsileus infolge Anschoppung eines Meckelschen Divertikels mit Askariden. (Liec nicki viestnik XXIV. 5. pag. 180. 1902.
5. Castor, R. H., *Ascaris lumbricoides* causing perforation of stomach and intestine and death. Indian med. Gaz. Vol. XXXVIII. 1903. Nr. 8. pag. 295—296.
6. Ceconi, Granulia acutissima del polmone sindrome peritonitica simulata degli ascaridi. Gaz. degli Osped. XXI. 141. 1901.

7. Clemm, Ein Spulwurm im Gallenausführungsgange unter dem Bilde der Leberkolik. Arch. f. Verdauungskr. VIII. Heft 6.
8. Douriez, H., Appendicite suppurée, perforation intestinale; sortie d'un ascaride par la plaie. Echo med. du Nord. V. 35.
9. Federici, N., Contributo allo studio dell' importanza patogena dell' ascaride lombricoide. Clinica med. 1902. 9 aprile.
10. v. Genser, Eingeweidewürmer bei Appendicitis. Wiener med. Wochenschr. 1901. Nr. 19.
11. Girotti, Gio. Battista, Sulla patogenesi delle varie forme morbose dei ascaridi lombricoide nei bambini. Gazz. degli Osped. XXII. 1893.
12. Grijns, G., en J. de Haan, Askariden als Endoparasiten. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie XLI. 176.
13. Leon, Notes de parasitologie roumaine. Arch. de Par. T. III. 1900. Nr. 2.
14. Le Roy des Barres, Lombrices et appendice. Gaz. des Hôpit. 1903. Nr. 124.
15. De Luna, Paralisi multiple ed elmintiasi. Gazz. degli ospedali o delle cliniche 1902. Nr. 42.
16. Metchnikoff, El., Note helmintologique sur l'appendicite. Bull. de l'Acad. S. S. XLV. 10. pag. 301. Mars 12.
17. Mingazzini, Ricerche sul veleno degli elminti intestinali. Rassegna intern. D. Med. mod. Anno II. Nr. 6. 1901.
18. Miura, K. und Nishiuchi, Über befruchtete und unbefruchtete Askarideneier im menschlichen Kote. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXXII. 1902. Originale. Nr. 8.9. S. 637—641.
19. Neroni, Di un caso di paralisi faciale transitoria prodotta dalla presenza di ascaridi lombricoidei nell' intestino. Gazz. degli Osped. XXI. 144. 1901.
20. Neugebauer, Friedrich, Ascaris im Ductus choledochus. Choledochotomie. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. LXX. 1903. Heft 2. S. 584—591.
21. Oppe, Appendicitis und Eingeweidewürmer. Münchner med. Wochenschrift 1903. S. 859.
22. Riesman, David, Round worms (*Ascaris lumbricoides*) from a patient with typhoid fever. Proceed. of the pathol. Soc. of Philad. N. S. VI. 2. pag. 55.
23. Saltykow, Zur Kenntnis der Ascaridosis hepatis. Zeitschr. Heilkunde 1900. Heft 10. (Abt. F. Heft 4.) pag. 339—350. Bd. XXI.
24. Schaefer, Über das Vorkommen von *Ascaris lumbricoides* im menschlichen Körper ausserhalb des Darmes, besonders in der Leber und in den Gallengängen. Inaug.-Diss. Rostock 1901.
25. M. Schulhof, Akuter Darmverschluss, hervorgerufen durch *Ascaris lumbricoides*. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 24.
26. Schupfer, Sulla lombricosi a forma tifoidea. Gazz. degli osped. e delle cliniche. Nr. 57. 1901.
27. Sick, Über Spulwürmer in den Gallenwegen. Inaug.-Diss. Tübingen 1901.
28. Solieri, Sante, Perforazione intestinale du ascaridi. Rif. med. XVIII. 24.
29. Thomson, Multiple liver abscess due to *Ascaris lumbricoides*. Journ. of trop. med. Vol. IV. 1901. pag. 164.
30. Wagner, Max, Ein Fall von Erstickung infolge von Verlegung des Kehlkopfenganges durch Spulwürmer. Deutsche med. Wochenschr. XXVIII. 49.
31. Weinland, Ernst, Über Kohlenhydratzersetzung ohne Sauerstoffaufnahme bei *Ascaris*, einen tierischen Gärungsprozess. Zeitschr. f. Biol. XLII. S. 55.
32. Derselbe, Über die von *Ascaris lumbricoides* ausgeschiedene Fettsäure. Zeitschr. f. Biol. Bd. XLV. (N. F. XXVII.) 1903. Heft 1. S. 113—116.

Die vielfach behauptete Harmlosigkeit der Askariden wird durch eine Reihe von Beobachtungen widerlegt.

Die Spulwürmer können zum Teil recht bedrohliche Erscheinungen hervorrufen durch Einwanderung in den Ductus choledochus und in die Leber, durch Konglomeratbildung und Verstopfung des Darmes, durch Eindringen in die Bauchhöhle, in den Kehlkopf, durch Erregung fieberhafter, an Typhus erinnernder Erkrankungen, wie durch nervöse Symptome. Neuerdings werden sie auch als ursächliches Moment für die Erscheinungen der Appendicitis von einigen Autoren betrachtet.

Taltikow (23) zählt unter 58 Fällen von Ascaridosis hepatis 18 Fälle, in denen Leberabszesse hervorgerufen wurden. In einem von Taltikow selbst beobachteten Falle schienen die Abszesse direkt durch mitgeschleppte Darmbakterien bedingt. Askarideneier werden auch an solchen Stellen gefunden, wo man bei der Sektion keine Parasiten mehr auffindet. Durch C. Sick (27) werden zwei Fälle von Ascaridosis beschrieben. Die Entozoen waren in die Gallenwege eingedrungen und hatten in dem einen Falle zur Inkrustierung geführt. In dem anderen Falle war der Galleninhalte in eine eiterähnliche Flüssigkeit umgewandelt.

Schäfer (24) berichtet über die Extraktion eines Spulwurmes aus dem Ductus choledochus resp. hepaticus mittelst der Choledochotomie. Es erfolgte Heilung. Clemm (7) glaubt, dass Spulwürmer viel häufiger in die Gallenwege übertreten, als man im allgemeinen annimmt. Multiple Leberabszesse durch Askariden bedingt sah Thomson (29).

Auch Ager (1) berichtet, dass in einem als Appendicitis diagnostizierten und operierten Falle, der sich bei der Sektion als Perforationsperitonitis herausstellte, letztere durch Askariden hervorgerufen war. Geschwürige Prozesse waren im Darm nicht nachzuweisen. Neugebauer (20) beschreibt einen Fall von Ascaridosis, der unter den Erscheinungen einer Cholelithiasis auftrat. Die Operation erzielte die Entfernung eines 19 cm langen Spulwurmes und solche von Steinen. Heilung.

In einem tödlich verlaufenden Falle von Peritonitis fand Solieri eine 7—8 mm im Durchmesser grosse Perforationsstelle im Dünndarm; zahlreiche Askariden wurden im Darm und in der Abdominalhöhle gefunden. Solieri (28) nimmt an, dass die Perforation durch die Askariden bedingt war. Einen ähnlichen Fall beschreibt Castor (5). Einen Obturationsileus infolge von Ascaridosis teilt v. Cackovic (4) mit. Schulhof (25) berichtet, dass in einem Falle von Ileus durch die Laparotomie ein Hindernis nicht gefunden werden konnte. Patient erbrach nach der Operation 5 Askariden, welche wohl — der Fall erinnert an einen früher von Heidenhain beschriebenen — die Ursache des Ileus waren.

Wagner (31) berichtet über einen Fall von Erstickung infolge Verlegung des Kehlkopfinganges durch Spulwürmer. Ein Konvolut

von 25 Spulwürmern war bei einem achtjährigen Kinde wie ein grosser Bissen im Schlunde stecken geblieben und hatte sich nach dem Lungen Grunde zu über den Kehlkopfeingang gelagert. Alessandrini (2) beobachtete bei einem schwer asphyktischen Kinde während eines Hustenanfalles die Entleerung eines Spulwurmes. Nach Entfernung weiterer Parasiten trat völlige Heilung ein. In einem anderem Falle hatte ein Spulwurm starke Kitzelbeschwerden im Halse hervorgerufen, die nach einer Operation schwanden.

Barsi (3) beschreibt hoch fieberhafte, typhöse Erkrankungen, die durch die toxische Wirkung von Spulwürmern hervorgerufen waren. Gegen Typhus sprach der unregelmässige Fieberverlauf, das Fehlen der Roseolen und der Milzschwellung. Riesmann (22) berichtet über einen ähnlichen Fall. Nach Schupfer (26), welcher auf der Klinik von Baccelli einen derartigen Fall beobachtete, kann das Fieber durch eine Infektion mit *Bacterium coli* verursacht sein.

Ein Patient von De Luna (25) litt an allgemeinen Lähmungserscheinungen, welche keinen der bekannten Nervenerkrankungen entsprachen. Völlige Heilung trat nach Abtreibung der vorhandenen Askariden ein.

Metschnikoff (16) hat bekanntlich auf die Rolle hingewiesen, welche seiner Meinung nach den Eingeweidewürmern bei der Entstehung der Appendicitis zukommt. Von Sonnenburg (*Perityphlitis* p. 69) wird das Vorkommen der Helminthen bei dieser Affektion für ein nur zufälliges gehalten. Der Spulwurm tritt jedenfalls in der Regel wieder aus dem Appendix heraus. Auch Le Roy des Barres (14) ist der Ansicht, dass nur ausnahmsweise Askariden bzw. ihre Eier das ursächliche Moment abgeben.

Der Fall von v. Genser (10) ist nicht beweisend, da erst 18 Tage nach der *Perityphlitis*operation ein Spulwurm aus der Wunde entleert wurde. Ein ähnlicher Fall wurde von Douriez (8) beobachtet. Jedenfalls ist ein sicherer Beweis über den ätiologischen Zusammenhang zwischen Appendicitis und Ascaridosis nicht erbracht.

Toxische Eigenschaften.

Mingazzini (17) bereitete aus den zerkleinerten, zuvor gereinigten Askariden einen Extrakt, welchen er auf Protozoen und warmblütige Tiere einwirken liess. Dieser Askaridenextrakt erwies sich bei subkutaner Injektion etwas weniger toxisch, als der Extrakt aus anderen Helminthen.

Nach Weinland (31) beträgt der Glykogengehalt der Askariden 20—34 % der Trockensubstanz; das optische Drehungsvermögen des

Polysaccharids ergab beim Spulwurm $+189^{\circ}$, bei der Tanie 187° . Weitere Untersuchungen lehrten, dass die Lebensvorgänge bei *Ascaris* im Darm eines Wirtstieres ohne Zufuhr von Sauerstoff erfolgen; es handelt sich um einen bisher in der Tierwelt unbekannten Gährungs-vorgang. Der Nutzen, den der Spulwurm aus der Kohlenhydratzersetzung in Form von Kalorien zieht, kann nur ein geringer sein, nämlich höchstens ein Viertel der bei der Verbrennung von Dextrose zu Kohlensäure und Wasser erzielbaren Wärmeeinheiten.

Diagnose.

Von Miura und Nishiuchi (18) wird auf das Vorkommen von unbefruchteten Askarideneiern im menschlichen Kote hingewiesen. Die Eier haben meist eine länglich runde oder ovale Gestalt und verjüngen sich nach beiden Enden. Die äussere Kontur ist nicht immer regelmässig, sondern beschreibt eine leichte wellige Linie. Die Eier gleichen dann in gewissem Grade den Oxyuriseiern. Auch der Inhalt ist von dem der reifen Eier different, indem grössere, stark lichtbrechende Körner vorhanden sind. Die unbefruchteten Eier erscheinen entweder allein oder gemischt mit den befruchteten im Kote. Das Auftreten unbefruchteter Eier deutet auf das Fehlen der Männchen im Darms des Wirtes.

v. Linstow (25) beschreibt einen neuen Nematoden, *Physaloptera caucasica* n. sp., beim Menschen im Kaukasus gefunden.

Das Männchen ist 14,22 mm lang und 0,71 mm breit; das Schwanzende misst $\frac{1}{3}$ der Gesamtlänge. Das Hinterende trägt eine breite, vorn abgerundete Bursa. Die Spicula sind ungleich. Das Weibchen erreicht eine Länge von 27 mm und eine Breite von 1,14 mm. Das Schwanzende, das $\frac{1}{3}$ der Länge einnimmt, ist abgerundet. Die Eier sind 0,057 mm lang und 0,039 mm breit.

Hier mag noch erwähnt werden, dass Batten (The Lancet Vol. I. 1900. pag. 1002) an der Kornea eines Fischhändlers einen parasitischen Copopeden, *Caligus curtus*, auffand, welcher sonst auf Steinbutten, Dorschen usw. parasitiert. Wahrscheinlich war der Parasit beim Hantieren mit Fischen übertragen worden.

Oxyuris vermicularis.

Literatur.

1. Barbagallo, Nuovo contributo alla casuistica dell' ossiuriasi cutanea. Gaz. degli Osped. XXIV. 5. 1903.
2. Chiari, Prag. med. Woch. 27. Nr. 19. 1902.
3. Froelich, Revue des maladies de l'enfance. 1897. 8. Nov.
4. Galli-Vallerio, B., Sur un cas d'appendicite avec *Oxyuris vermicularis* L. et *Trichocephalus trichiurus* L. C. F. B. Bd. XXXIV. Nr. 4.

5. Heller, A., Über *Oxyuris vermicularis*. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. LXXVII. 1903. S. 21—28. Taf. I—III.
6. Helminthiasis und Appendicitis. Acad. de méd. Paris. Séance. 26. April. 1901.
7. Kalb, Rudolf, Über den Befund von auf dem Peritoneum des Cavum Douglasii angewachsenen Oxyuriden. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXI. Originale. 1902. Nr. 6. S. 268—272.
8. Morro, Über eine in dem Eileiter sich befindende Cyste, welche Eier von *Oxyuris vermicularis* enthielt. Arch. per le scienze med. Vol. XXV. 1901. Nr. 8. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1902. Ref. S. 152.
- 8a. Marro, G., Sopra una cista impiantata sulla salpinge contenente uova di *oxyuris vermicularis*. Arch. per le scienze med. Vol. XXV. Nr. 8.
9. von Meyer, Ed., Ein seltener Fall von akuter Entzündung des Wurmfortsatzes und dadurch bedingter Inkarzeration des Dünndarms. Beitr. zur klin. Chir. XXXIV. S. 85. 1902.
10. Oppe, Appendicitis und Eingeweidewürmer. Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 20.
11. Rammstedt, *Oxyuris vermicularis* als Ursache akuter Appendicitis. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 919.
12. Ruffer, Marc. Armand, Note on the lesions produced by *Oxyuris vermicularis*. Brit. med. Journ. 1901. Vol. I. pag. 108.
13. Schiller, Beiträge zur pathologischen Bedeutung der Darmparasiten, besonders für die Perityphlitis. Beitr. z. klin. Chir. Bd. XXXIV. 1902. S. 192.
14. Simons, Entozoen in der Gebärmutter. Zentralbl. f. Gynäk. 1899. S. 777.
15. Vuillemin, P., Sur la pénétration des femelles d'*Oxyuris vermicularis* à travers les parois de l'intestin. Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. XXXII. 1902. Nr. 5. S. 353 bis 360.

Beziehungen zur Appendicitis.

Nach Still rufen die Oxyuren eine Reizung des Wurmfortsatzes, Appendicitis, hervor. Auch Schiller (13) schliesst sich dieser Ansicht an und zwar wird die katarrhalische Entzündung der Schleimhaut des Wurmfortsatzes bedingt durch die beständigen Bewegungen der Parasiten. In 60 resezierten Wurmfortsätzen fand Oppe (10) sechsmal Oxyuren. Oppe ist geneigt den Oxyuren eine gewisse ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Appendicitis bezw. für die Bildung von Kotsteinen einzuräumen. Galli-Vallerio (4) beschreibt einen Fall von Appendicitis mit dem Auftreten von Oxyuren und Trichocephalen. v. Meyer (9) fand in einem Fall von Appendicitis im Processus vermicularis zahlreiche Oxyuren. Heller (5) ist der Ansicht auf Grund 30jähriger Beobachtung, dass die Oxyuriasis in keinem ätiologischen Verhältnisse zu der Appendicitis steht.

Interessant sind die Wanderungen der Oxyuren und die hierdurch bedingten Erscheinungen. Bekannt ist ihr Eindringen in Scheide und Uterus. Simons (14) sah nach Einführung des Speculums bei einer an Fluor leidenden Frau ein Weibchen von *Oxyuris* am os uteri externum. In dem Cervikalkanal wurde ein zweites Exemplar des Parasiten aufgefunden. Die Parasiten wandern aber auch weiter. So fand

Kolb (7) bei einer an Karzinom verstorbenen Frau am Beckenperitoneum allenthalben zerstreut Reiskörnern ähnliche, zum Teil gestielt aufsitzende, zum Teil flach angewachsene, ziemlich harte Knötchen. In der Länge massen die eiförmig gestalteten Gebilde zwischen 4 und 7 mm, in der Dicke zwischen 4 und 5 mm. Ihre Form war länglich, einige erschienen leicht gebogen. Das Peritoneum des Cavum Douglasii war nur leicht verdickt. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, dass im Zentrum eines jeden Schnittes ein- oder mehrere Durchschnitte eines Wurmes zu erkennen waren. Die Cuticula und zahlreiche Eier waren leicht zu erkennen. Die weitere Untersuchung ergab, dass es sich um eingekapselte Weibchen von *Oxyuris vermicularis* handelte. Ein Hineindurchgelangen durch die Darmwand ist nicht anzunehmen. Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, dass sie vom After nach der Scheide und hier weiter durch den Uterus und die Eileiter in das Cavum Douglasii gelangt sind. Hier wirkten sie auf dem Peritoneum als Entzündungserreger. Schliesslich kam es zur Abkapselung und Anwachsen an dem Peritoneum. Marro (8) berichtet über eine ähnliche Beobachtung. Bei der Sektion einer Frau wurden im Eileiter 2 kleine Eileitercysten gefunden, deren nähere Untersuchung neben dem Vorhandensein von Cholestearinkristallen und Fettdetritus hauptsächlich Eier von *Oxyuris vermicularis* ergab.

Chiari (2) machte die interessante Mitteilung über im Douglaschen Raume eingewachsene Oxyurenweibchen bei einer Frau. Die Parasiten sind dahin gelangt durch Vagina, Uterus und Eileiter.

Ruffer (12) fand bei der Sektion eines Ägypters, der an Oxyuriasis gelitten hatte, im Rektum 3 haselnussgrosse Tumoren und eine grössere Anzahl kleinerer Erhebungen von Stecknadelkopfgrösse bis der einer Erbse. Im Zentrum eines jeden Knötchens zeigte sich ein Calculus mit unebener Oberfläche. Die Steine enthielten neben einer amorphen gelblich-braunen Masse zahllose Eier von *Oxyuris*. Ruffer nimmt an, dass die Weibchen in der Darmwand eingedrungen sind und hier die Eiablage haben erfolgen lassen. Die Parasiten wurden resorbiert oder fanden ihren Weg zurück in das Darmlumen, während die Eier eine zur Verkalkung führende Entzündung veranlassten. Vuillemin (15) ist der Ansicht, dass die Oxyurenweibchen die Mukosa durchdringen (?) und durch die mitgeführten Bakterien Abszesse anregen können. Er selbst beobachtete bei einem 12 jährigen Knaben einen peritonealen Abszess, der zahlreiche Oxyuren enthielt. Auch Froelich (3) berichtet Ähnliches.

Barbagallo (1) beschreibt eine Abszedierung in der Umgebung des After, welche durch die in die Haut eingedrungene Oxyuren hervorgerufen war. In einem anderen Falle waren die Oxyuren die Ursache einer ausgedehnten Dermatitis am After.

Hirudines.

Literatur.

Kuwahara, H., Über lebende Hirudineen im Bindehautsack des menschlichen Auges. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. Sept. 1903.

Kuwahara berichtet über das Auftreten von lebenden Blutegeln im Bindehautsack des menschlichen Auges. Im ersten Falle klagte der Kranke über häufig auftretendes Jucken, das er durch Reiben mit dem Finger zu beseitigen suchte. Dabei kam es öfter vor, dass eine grössere oder geringere Blutung aus dem Auge erfolgte. Nach Umwendung des Oberlides wurde ein Blutegel von 2,7 cm Länge gefunden, der sich mit seinem Saugnapf in die obere Übergangsfalte einbissen hatte. Unter der Einwirkung der Luft zog er sich bohnenförmig zusammen. Auf seiner Oberfläche zeigte er zierliche Streifung. Es handelte sich um *Hirudo japonica*. Entfernung durch Aufstreuen von Salz.

Der zweite Fall wurde von Yada bei einem 10jährigen Mädchen beobachtet. Die Beschwerden bestanden in Lichtscheu, Tränentropfen und geringen Schmerzen im rechten Auge. Gegen die untere Übergangsfalte zu fand sich eine lebende, schwarz gefärbte Hirudinee. Die Art wurde nicht bestimmt. Landblutegel gibt es nicht in Japan. Die Schmarotzer sind ohne Zweifel beim Baden oder Waschen in das Auge gelangt.

Arthropodes.

Literatur.

1. Alexander, Zur Übertragung der Tierkrätze auf den Menschen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 52. S. 185.
2. Amman, Kasuistisches aus der Züricher Univ.-Augenklinik. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde.
3. Arbault, Étude hygiène urbaine. Un nouvel acarien parasit accidentel de l'homme. Arch. de Pav. T. III. 1900. pag. 114. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 30. S. 986.
4. Arthault de Vevey, Pseudoparasitisme du „Chelifer cancroides“ chez l'homme. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. Nr. 5.
5. Assenova, Étude sur la provenance des entozoaires superficiels. (Thèse.) Nancy 1900.
6. Beck, R., Ein Fall von Gelsenstich mit heftiger Reaktion. Wien. med. Wochenschr. LI. 41. 1901.
7. Belezki, Zur Verbreitung d. Scabies im Kiewschen Gouvernement. Boln. gas. Botk. 48. — Revue de russ. med. Zeitsch. 6. u. 7.
8. Blanchard, Présence de la chique (*Sarcopsylla penetrans*) à Madagascar. Arch. d. Parasit. T. II. 1899. pag. 627.
9. Derselbe, Nouvelles observations sur le pseudo-parasitisme des myriopodes chez l'homme. Arch. de parasitol. T. VI. 1902. Nr. 2. pag. 245 256.
10. Braun, G., Über *Latrodectus tredecicus punctatus*. Wien. med. Presse. 1899. Nr. 6. Ref. Zentralbl. f. i. Med. S. 842. 1899. Nr. 32.

11. Burmeister, Johannes, Ein Fall von Schwefelkohlenstoff- (resp. Schwefelalkali-) Vergiftung bei einem Krätzekranken nach äusserlicher Anwendung von Pottasche-Schwefelsalbe. Arch. f. Dermatol. u. Syph. LVIII. 3. S. 879.
12. Campos, Hugueney, Quelques remarques sur le Phthirus inguinalis et sur la pathogénie des taches bleues. Gaz. d. hôpit. 1902. Nr. 59. pag. 591.
13. Chatin, P., Note sur un cas de mélanodermie phthiriasique avec cachexie et pigmentation de la muqueuse buccale. Ann. de la Dermatol. et de la Syph. I. 12. pag. 1218.
14. Cluss, F., Über Myiasis interna et externa. Inaug.-Diss. gr. 8°. 45 S. Tübingen 1800.
15. Elschnig, Augenentzündung durch Eindringen von Raupenhaaren. Kl. Monatsschr. f. Augenheilkd. XXXIII.
16. Ewald, Sarcophaga carnaria im Stuhl. Deutsch. med. Wochenschr. V. B. 1902. S. 42.
17. Feix, Abgang von Fliegenlarven mit dem Stuhl. Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 2132.
18. Ficker, M., Typhus und Fliegen. Arch. f. Hygiene. 1903. Bd. XLVI.
19. Freund, L., Dermatomyiasis. Wien. med. Wochenschr. 1901. Nr. 24.
20. Gärtner, Gustav, Über die sogenannte Fliegenkrankheit. Kritische Betrachtungen. S. A. a Wien. med. Wochenschr. 1902. Nr. 3 u. 4. 8°. 36 S. Wien (Moritz Perthes) 1902.
21. Grijns en de Haan, Acariden als endoparasieten. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. 1901. Deel. 41. pag. 176.
22. Grünberg, Karl, Afrikanische Musciden mit parasitisch lebenden Larven. Sitzber. der. Gesellsch. naturf. Freunde vom 10. Nov. 1903. Nr. 9. 1903.
23. Guiart, J., La fréquence du Demodex chez l'homme. Bullet. de la Soc. zoolog. de France. T. XXVII. 1902. Nr. 3. 4. pag. 128.
24. Hector, A case of subcutaneous myiasis. The Lancet 1902. 26. April.
25. Heinecke, Zwei Fälle von Urticaria, hervorgerufen durch die Vogelmilbe (Dermanyssus avium). Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 2141.
26. Heisler, Pedic. pubis auf der behaarten Kopfhaut. Arch. f. Derm. u. Sph. XXIV. S. 589.
27. Henneberg, Über einen Fall von Myiasis (Fliegenlarvenkrankheit). Allg. Mediz. Zentralztg. Jahrg. 1903. Nr. 9. S. 183.
28. Hunsche, Karl, Das Vorkommen d. Demodex folliculorum am Augenlide und seine Beziehungen zu Liderkrankungen. Münchn. med. Wochenschr. XLVII. 45. 1900.
29. Klee, Schädigung eines Entenbestandes durch Dermanyssus avium. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1901. IX. S. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1902. R. XXXI. S. 21.
30. Kobert, R., Wirkung des Spinnenbisses auf den Urin. Medizinische Woche. 1902. Nr. 31.
31. Derselbe, Gibt es für den Menschen gefährliche Spinnen? Ibid. 1902. Nr. 15.
32. Kraus, Alfred, Über den Nachweis der Haarsackmilbe (Acarus folliculorum). Ver. deutsch. Ärzte in Prag. 3. Mai 1901. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 1463.
33. Krautner, K., Eine Dipterenlarve in der vorderen Augenkammer. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. IV. 1900. Heft 4. S. 269—277. Tafel VIa.
34. Küster, H., Die Übertragung bakterieller Infektionen durch Insekten. Zentralbl. f. Bakt. Ref. XXXIII. S. 90.
35. Limpson, Case of a parasite — „Argas (or ornithodorus) Menigni (Duges) — in each ear.“ The Lancet 1901. 27. April.
36. Lindsay, J. W., Myiasis — the Lucilia macellaria — the Screw worm. Journ. of trop. med. 1902. Nr. 14. S. 220.

87. Meixner, Ein Beitrag zur Kenntnis der Raupenhaar-Ophthalmie. Erlangen. Inaug.-Diss. 1901.
88. Mulder, Blepharitic ciliaris en acarus of demodex. Ned. Tijd. v. Gen. II. S. 803.
89. Natanson, Bindehaut- und Hornhautentzündung infolge Verletzung des Auges durch eine behaarte Raupe. Klin. Mon. Bl. f. Augenheilkunde. XXXV. S. 189. 1897.
40. Nuttal, On the rôle of insects, arachnids and myriapods; as carrier in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals. Acritical and historical study. The Johns Hopkins Hospital Reports. Vol. VIII. Nr. 1—2.
41. Oppenheim, Moritz, Über einen von Pediculus pubis gebildeten Farbstoff. Arch. f. Dermatol. u. Syph. LVII. 1. u. 2. S. 235.
42. Perroncito, E., Le larve della Sarcophila magnifica Schinner dell' intestino dell'uomo. Giorn. d. r. Accad. med. di Torino. 1900. Nr. 6 pag. 522—525.
43. Pechuschner, Johann Alfred, Eine Sarkoptesinvasion. Prag. med. Wochenschr. XXVII. 5. 1902.
44. Rabary, La Chique à Madagascar. Thèse de Montpellier. 1902.
45. Róna, Ein Fall von Ped. pubis auf den Nackenhaaren. Monatshefte 7 prakt. Dermat. 1898. Pr. 2. S. 105.
46. Saitta, Myasis de cephalomya ovis. Gaz. d. ospedali e delle clin. Nr. 123. 1903. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. S. 232.
47. Schlesinger, H. und Weichselbaum, A., Über Myiasis intestinalis. (Die Fliegenlarvenkrankheit des Verdauungskanales.) Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 1, 2. S. 1—8, 40—48.
48. Schmalz, J., Zur Lebensweise der brasilianischen Dasselfliege. Insektenbörse. Jahrg. XVIII. 1901. S. 220.
49. Snellen, junior, Blepharitic e dermodice. Nederl. Orgh. Bijdr. Lief. VIII. S. 85. u. Zeitschr. f. Augenheilk. 1901.
50. Speiser, Insekten als Krankheitsüberträger. Entomol. Jahrb. 1904.
51. Störmann, Über Augenerkrankungen, hervorgerufen durch Raupenhaare. Inaug.-Diss. Berlin 1894.
52. Thebaud, Hémorrhagie intestinale et affection typhoïde causée par des larves de diptère. Arch. de paras. T. IV. 1901. Nr. 3.
53. Tiraboschi, Beitrag zur Kenntnis der Pesteptidomologie. Ratten, Mäuse und ihre Ektoparasiten. Arch. f. Hyg. XLVI.
54. Toppert, Sur un cas de myase hypodermique chez l'homme. Arch. de parasit. T. IV. 1901. Nr. 4.
55. Toussaint, Accidents cutanés graves produits par le sarcopte La penetrans puccinque. Arch. d. med. et d. Pharm. mil. XXXIX. 1. pag. 42. Janv. 1902.
56. Treussart, Faix parasitaire d'une espèce de Sarcopside de triole Histogaster spermatorus n. sp. dans le kyste testiculaire chez l'homme. Compt. rend. d. biol. T. 122. 1900. pag. 742—744.
57. Voss ls., Über die durch Raupenhaare bedingten Augenaffektionen. Zeitschr. f. prakt. Augenl. 1. Jg. 1897. Nr. 18.

Dermat. Folliculit. vom Sommer 1863.

In die Folge der Behandlung des Demodex als Ursache der Blepharitis trübte, welche von Bachmann angeregt wurde, nahm Henseler die Stellung. Er vertritt die Ansicht, dass die Beziehungen des Parasiten zu den Entzündungen keine unmittelbaren seien, da die Mite nur bei alten kranken gesunden Kindern aufgefunden wird. Auch

Guiart (23), Mulder (38), Snellen (49) haben Untersuchungen über die ätiologische Bedeutung des *Demodex* angestellt, welche mit dem eben angeführten übereinstimmen. Krauss (32) empfiehlt zum Nachweis der Haarsackmilbe die Ziehl-Neelsensche Methode für Ausstrichpräparate.

Ornithodoros mégnini Dugès 1883.

Limpson (35) sah eine doppelseitige Ohrenerkrankung hervorgerufen durch *Ornithodoros mégnini*.

Histiogaster spermaticus n. sp.

Bei einem 32jährigen Manne wurden in der Hydrocelenflüssigkeit lebende Milben von Trouessart (56) aufgefunden, welche zur Unterfamilie der Tyroglyphinen gehörten und als eine neue Spezies bestimmt wurde. Vielleicht war der Parasit durch die Harnröhre eingedrungen.

Tetranychus telariacus russeolus Koch.

Artault (3) machte die Beobachtung, dass Personen, welche mit Holz- und Rindenteilen von Platanen zu schaffen haben, wie auch Kinder unter Hautaffektionen an unbedeckten Körperteilen zu leiden haben, welche auf die Milbenspinne zurückzuführen sind. Die Lebensweise des Parasiten weicht erheblich ab auf den Platanen gegenüber der auf anderen Wirtspflanzen.

Phthirus inguinalis Redi 1668.

Die Phthiriasis findet sich nicht bloss an den Pubes. Heisler (26) erwähnt das Vorkommen auf dem behaarten Kopfe, Róna (45) auf den Nackenhaaren.

Mourson hat im Jahre 1877 als Ursache der Tâches bleues oder Maculae caeruleae die Filzläuse bezeichnet. Nach Duguet und Mallet wurde diese Annahme experimentell bestätigt und die Tâches bleues als toxisches Erythem, hervorgerufen durch das Speicheldrüsensekret der Filzlaus, erkannt. Oppenheim (41) wurde durch Ehrmann auf einen grünen Farbstoff bei den lebenden Morpiones aufmerksam gemacht. Dasselbe findet sich in den Zellen des Fettkörpers von *Phthirus inguinalis*, namentlich an den Seitenteilen des Thorax, des Abdomens und des Abdominalzapfens. Untersuchungen ergaben nun, dass eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem grünen Farbstoff der Filzläuse und dem Biliverdin besteht, keinesfalls jedoch Identität. Oppenheim nimmt an, dass die Filzlaus aus dem Hämoglobin des menschlichen Blutes diesen grünen Farbstoff wahrscheinlich durch ein Ferment

bildet, das in den Speicheldrüsen der Filzlaus vorhanden ist. Der Gedanke liegt nahe, dass die Ursache der Tâches bleues das Sekret dieser Speicheldrüsen ist, das zugleich mit dem Stich des Tieres unter die Haut tritt. Unter dem Einfluss des Speichelsekrets findet dieselbe Veränderung mit dem ausgetretenen menschlichen Blute statt, wie im Körper der Filzlaus. Der fein verteilte grüne Farbstoff erscheint unter der Epidermis als trübes stahlblaues Medium. Die Fähigkeit, diesen grünen Farbstoff zu bilden, kommt den meisten Filzläusen zu. Campos-Hugueney (12) ist ebenfalls zu der Ansicht gekommen, dass das in der Speicheldrüse der Filzlaus produzierte Gift eine Zersetzung des ausgetretenen Blutes darstellt und dadurch die Hautverfärbung herbeiführt. Werden keine Flecken gebildet, so wird das Gift durch das Blut nicht neutralisiert; es kommt dann zu heftigem Juckreiz.

Arthault (3) sah bei *Pediculosis capitis* gleichzeitig Pseudoparasitismus von *Cheliter cancroides*.

Dermanyssus gallinae de Geer 1778.

Die Vogelmilbe geht gelegentlich auch auf Enten über. In einem von Klee (29) mitgeteilten Falle hatten sich die Milben im Gehörgange der Enten angesiedelt. Zwei von den erkrankten Tieren gingen ein. Beim Menschen ruft der Parasit heftigen Juckreiz hervor. Heinicke (25) sah bei 2 Frauen ein heftig juckendes Nesselfriesel auftreten, welches durch Vogelmilben verursacht war. Dieselben stammten von einem in der Nähe des Fensters befindlichen und flügge Junge enthaltenden Schwalbenneste.

Latrodectus tredecius punctatus.

Der Biss dieser Spinne kann nach Braun (1) schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Schon Bertkan hat darauf hingewiesen, dass auch der Biss der einheimischen Spinne, *Chiracanthium nutrix* Walck., Schmerz, Mattigkeit und Schüttelfrost zur Folge haben kann. Nach Kobert (30, 31) sind sämtliche Kreuzspinnenarten giftig, besonders die im asiatischen Russland vorkommende *Epeira lobata*. Auch *Mygale avicularia* Latr. und *M. lodicus* Sand. können gefährlich werden. Nach dem Biss von *Latrodectus mactans* trat ein starker Eiweissverlust, Methämoglobin, Oxyhämoglobin und Urobilin im Urin auf. Am dritten Tage schwanden die Beschwerden. Der Tarantelbiss ist gefürchteter, als er seiner Gefährlichkeit entspricht; auch der Biss von *Galeodes araneoides* soll ungefährlich sein.

Seitdem Pagenstecher als Ursache der *Ophthalmia nodosa* das Eindringen von Härchen verschiedener Raupen erkannt hat, ist die

Aufmerksamkeit der Ärzte dieser Erkrankung zugelenkt worden. Es kommen besonders in Betracht die Raupen des Eichen- und Fichtenprozessionsspinners (*Onethocampa processionea* und *pinivora*), die braunen Raupen des Bären (*Aretia caja*), sowie des Brombeerspinners (*Bombyx Rubi*) in Betracht. Die mit Widerhaken und Stacheln versehenen Haare können auf der Haut, besonders aber auf der Binde-, Horn- und Regenbogenhaut starke Reizerscheinungen hervorrufen, welche zu grauen, hirsekorngrossen Knötchen in dem subkonjunktivalen Gewebe und auf der Iris führen. Die Affektion erfordert Extraktion der eingedrungenen Haare; sie verläuft nicht immer günstig [Vossius (57), Störmann (51), Elschnig (15), Natanson (39), Meixner (37)].

Sarcopsylla penetrans L. 1758.

Rabary (44) und R. Blanchard (8) machen auf das Vorkommen des Sandflohes auf Madagaskar aufmerksam. Der Parasit war bei Gelegenheit des französischen Feldzuges dort eingeschleppt worden, bald aber wiederum verschwunden. Von neuem an der Westküste durch Tirailleurs vom Senegal eingeschleppt, hat sich der Parasit schnell unter den Eingeborenen über die ganze Insel verbreitet. Von Ostafrika aus wurde er durch Kulis nach Bombay gebracht und breitete sich hier ebenfalls aus. Eine eingehende Belehrung der Eingeborenen dürfte die Seuche bald in ihrer Ausbreitung hemmen.

Dipteren.

Die durch die Fliegen hervorgerufenen Krankheitserscheinungen werden als *Myiasis* bezeichnet. Je nach der Lokalisation unterscheidet man eine *Myiasis externa* und *M. interna*. Die Muttertiere gehören zu der Familie der Östriden oder Musciden.

Ein für den Menschen spezifischer Östrus ist bisher noch nicht gefunden. Die beim Menschen gefundenen Östridenlarven sind verirrte Schmarotzer. Nach J. Schmalz (48) erfolgt die Eiablage der *Dermatobia cyaniventris* unmittelbar auf die Haut des Viehes und der kleinen Warmblüter. Auf dem Lande werden auch vielfach die Menschen befallen. Die Larven lassen sich leicht dadurch entfernen, dass man ihnen durch ein aufgelegtes Pech- oder Heftpflaster die Luft absperrt. Schon nach wenigen Stunden klebt die tote Larve an dem Pflaster bzw. kann jetzt leicht mit einer Pinzette entfernt werden.

Einen sehr eigenartigen Fall: Dipterenlarve in der vorderen Augenkammer, beschreibt Krautner (33). Ein Mädchen war im Sommer 1899 angeblich von einer Wespe in der Nähe des inneren Augenwinkels gestochen worden. Es trat Schwellung ein; die Beschwerden nahmen bis

zur kälteren Jahreszeit erheblich zu. Das Sehvermögen nahm ab. Die Untersuchung ergab einen Fremdkörper in der vorderen Augenkammer, welche nach der Extraktion als Larve von *Hypoderma bovis* erkannt wurde.

Beim Menschen sind nach Saitta (46) die durch die Östruslarven gesetzten Veränderungen nicht bedeutende. Hin und wieder dringen sie in die Nase und Larynx ein. Die reaktive Sekretion ist jedoch so stark, dass sie nicht lange haften und sich nicht wie beim Schafe weiter entwickeln können.

Hector (24) berichtet, dass einem 6 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben 5 Maden aus einer entzündeten, bohnergrossen Hautschwellung abgingen. Die Einstichstelle, an welcher die Eier abgelagert waren, befand sich am Nacken und war vorübergehend als harte, schmerzhaft Stelle nachweisbar gewesen. Auch an anderen Stellen der Haut traten Reizerscheinungen auf, welche Hector mit den Wanderungen der Larven in Beziehung bringt. Die Larvenart ist nicht bestimmt. Das Muttertier war vielleicht eine Fliege, die mit Gepäckstücken aus Uganda eingeschleppt worden war.

Häufiger wird die Myiasis externa durch Muscidenlarven hervorgerufen.

In Afrika werden Fliegenlarven häufig als Hautparasiten bei Menschen und Tieren gefunden. Es handelt sich nur um Muscidenlarven und zwar scheinen die Larven der *Wohlfartia magnifica* Schin. ein typischer Schmarotzer von Menschen und Tieren zu sein. Die übrigen Muscidenlarven haben sich einer ausschliesslich parasitischen Lebensweise angepasst und leben unter der Haut, wie die Östridenlarven, in von ihnen selbst verursachten Geschwüren. Eine in Ostafrika vorkommende, von Grünberg (22) beschriebene Fliege ist *Cordylobia* nov. gen. und *C. anthropophaga* Blanch. Die Larven leben bei Menschen und Hunden. Die Anwesenheit der Larve bedingt die Bildung einer beulenartigen Geschwulst, die eine Öffnung besitzt, in der das Hinterende der Larve zum Vorschein kommt. Das Geschwür entspricht in seinen Umrissen der Form der Larve. Aus der Hautöffnung wird eine gelbliche Flüssigkeit abgesondert. Die Larve verursacht bohrende Schmerzen. Das Geschwür heilt 1—3 Wochen nach der Entfernung der Larve, welche sich alsbald in die Erde zu verkriechen sucht.

Brauer beschrieb 1897 zwei Fliegenlarven aus der Haut eines Europäers aus Tanga. Er hielt dieselben identisch mit *Ver du Cayor Ochromyia anthrop.* Blanch.).

Henneberg (27) beschreibt einen Fall von Myiasis externa bei

einem jungen Mädchen, welches wegen Pediculosis aus der Fabrik entlassen, lange Zeit sich herumgetrieben hatte. Von Schmutz bedeckt wurde sie in das Spital aufgenommen. Auf der Haut des behaarten Kopfes, in den Obergängen und unter der Haut fanden sich zahllose Maden von *Lucilia caesar* (*Musca caesar* L.). Das Mädchen starb an Sepsis, hervorgerufen durch die starke Dermatitis.

Cluss (14) hat eine eingehende Schilderung der Myiasis externa und interna in seiner Dissertation gegeben. Er bespricht drei Fälle von Otorrhöe kompliziert mit Larven von *Sarcophaga hämorrhoidalis* Meig. und *Musca domestica* L. Weitere Fälle werden von Lindsay (36), Topsent (54), L. Freund (19) beschrieben.

Ein viel umstrittenes Gebiet ist die Myiasis interna. Mit Unrecht wird von manchen Autoren der Abgang von Fliegenlarven mit dem Stuhle geleugnet, das Auftreten derselben in den Stühlen als nachträgliche Verunreinigung angesehen. Von Schlesinger und Weichselbaum (47) wird ein Fall von Myiasis beschrieben. Der Patient hatte 1½ Jahre vor seinem Tode an blutigen Stühlen gelitten; ½ Jahr später wiederum an dysenterischen Erscheinungen, aber ohne Fieber und Tenesmus. Später nochmaliges Rezidiv. Fünf Monate vor dem Ende Abgang grosser Mengen von Fliegenmaden in drei Schüben; später nochmaliger Abgang. Unter den Erscheinungen multipler Darmstenosierung und Kachexie erfolgte der Tod. Bei der Sektion war der auffallendste Befund drei grosse gleichartige Geschwüre, die eine von den sonst im Darne vorkommenden ulzerösen Prozessen abweichende Beschaffenheit zeigten, die sich nicht anders als durch das besondere ätiologische Agens und das klinische Bild erklären liessen. Fliegenlarven wurden nicht gefunden. Den schubweisen Abgang der Maden von *Sarcophaga carnaria* suchen Schlesinger und Weichselbaum durch die Annahme einer Vermehrung einzelner, nach dem Abgange der Hauptmasse im Darne zurückgebliebener Fliegenmaden durch Pädogenese zu erklären. Gaertner (20) erhebt gegen diese Anschauung lebhaften Protest; er ist der Ansicht, dass die Fliegenmaden erst nach der Entleerung der Fäces auf diese gekommen sind.

L. Freund (19), Feix (17), Ewald (16) (*S. carnaria*), Gerhardt (*S. scularis* und *S. canicularis*), Perroncito (42), Thebault und Senator (*M. domestica*-Larven im Erbrochenen) beschreiben weitere Fälle von Myiasis intestinalis. Nur solche Fälle, in denen unmittelbar nach der Entleerung die Larven im Stuhlgange aufgefunden wurden, dürfen als beglaubigt gelten. Brauer (zit. von Gaertner [20]) verlangt mit Recht, dass vor der Stuhlentleerung die Analgegend auch frei von Eiern und Maden gefunden sein müsse.

Von neuem lenkt Speiser (50) die Aufmerksamkeit der Ärzte auf die Insekten als Krankheitsübertrager in seiner interessanten Zusammenstellung. Mit Typhusbazillen infizierte Fliegen vermögen nach den Untersuchungen von Ficker (18) noch 23 Tage nach der Fütterung Typhusbazillen auf geeignete Nährboden zu übertragen. Küster (34) gelang die Übertragung von Milzbrand, Tuberkulose und Pestbazillen durch die Stuhlgänge der infizierten Küchenschabe (*Periplaneta orientalis*). Nach Tiraboschi (53) bleiben dieselben im *Pulex serraticeps*, welcher auch den Menschen stechen soll, viele Tage virulent. Übertragungen sind daher durch diesen Flohschmutz wohl möglich.

C. ALLGEMEINE PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE.

1. Pathologische Physiologie der Nebennieren.

Von

F. Chvostek, Wien.

Literatur.

1. Abel, Über den blutdruckerregenden Bestandteil der Nebenniere das Epinephrin. Zeitschr. f. phys. Chemie. 28. S. 318. —
2. Derselbe, Further observations on the chemical nature of the active princip of the supraren. caps. Hopkins hosp. report 9. Nr. 90.
3. Derselbe, Further observations on Epinephrin. John Hopkins hosp. rep. 12. pag. 80.
4. Derselbe, On the behavior of Epinephrin to Fehlings solution and other charact. of the subst. ibidem 1901. pag. 337.
5. Abel and Crawford, On the blood raising constituent of the supraren. caps. John Hopkins hosp. rep. 1897. Juli.
6. Achard, Tuberc. caséuse de caps. surren. sans meloderm. Press. medical. 1900. Nr. 35.
7. Adam, Supraren. extr. a haemostat. Brit. med. journ. 1902.
8. Addinsell, Abscess der Nebenniere. Lancet 1898. Jänner.
9. Aichel, Vorläufige Mitteilung über die Nebennierenentwicklung der Säuger und die Entstehung der akzess. Nebenniere des Menschen. Anat. Anzeiger 17. S. 70.
10. Derselbe, Über Entwicklung der Nebenniere bei Selachiern und über eine neue Homologie der Nebennieren in der Wirbeltierreihe. Sitzungsber. der phys. med. Ges. Würzburg 1900. S. 86.
11. Derselbe, Vergleichende Entwicklungsgeschichte und Stammesgeschichte der Nebennieren. Arch. f. mikrosk. Anat. 56. S. 1.
12. Derselbe, Antwort auf die Angriffe von Vincent Swale. Anat. Anzeiger 18. S. 509.
13. Albarran et Cathelin, Anat. descript. et topogr. des caps. surren. Rev. de gynéol. pag. 973.

14. Aldrich, A preliminar. report on the act. princip of the supraren. gland. Americ. journ. of Physiol. 5. pag. 457.
15. Derselbe, Is adrenalin the act. princip of the supraren. glands? Americ. journ. of Physiol. 7. pag. 339.
16. Alexander, Cas. of Addis. dis. rapidly fatal. Brit. med. journ. 1898.
17. Alezais, Contrib. a l'étud. de caps. surren. du Cobaye. Arch. de physiol. 10. pag. 444.
18. Allaria e Varanini, Ricerche sul ricambio in un caso di morb. Addis. curato l'opotherapie surrenale. Clin. med. Ital. 1902. pag. 40.
19. Andrewes, Haemorrhag. into the supraren. caps. in infant. Transact of the pathol. soc. of London 1898.
20. Apolant, Über Reizung der Nebennieren. Zentralbl. f. Physiol. 1899. Nr. 22.
21. Atkinson, The early development of the circulation in the suprarenal of the rabbit. Anat. Anzeiger 19. S. 610.
22. Auld, Additional observations on the function on the supraren. gland. Brit. med. journ. 1899. pag. 1325.
23. Badano, Azione del succo di caps. surren. sul sist. cardiovascolare e sulla respirazione. Clin. med. ital. 1898.
24. Barba, Sulla glicosuria surren. ricerche dirette determin. nell' organism. umano. Riform. medic. 1902. Nr. 244.
25. Barlet, Rep. of a cas. of Addis. dis. New York med. record 1902. January.
26. Bartels, Zur Chirurgie der Nebenniere. Dias. Greifswald 1898.
27. Batelli, Quantité de subst. act. contenue dans les caps. surren. de différentes espèces animal. Compt. rend. de la soc. biol. 54. pag. 928.
28. Derselbe, Préparat. de la subst. act. des caps. surren. ibidem 54. pag. 608.
29. Derselbe, Fixation de la pression artérielle produite par la subst. act. des caps. surren. ibidem pag. 984.
30. Batelli et Taramasio, Toxicité de la subst. act. des caps. surren. Compt. rend. de la soc. de biol. 54. pag. 815.
31. Bates, The use of the aqu. extr. of supraren. caps. as a haemostat. New York med. record. 1901. pag. 207.
32. Batrina, De l'emploi therapeut. de l'adrenalin dans les voies urin. An. des malad. des org. gén. urin. 1902. Nr. 11.
33. Batten, Haemorrh. into supraren gland. Transact. of the pathol. soc. of London 1898.
34. Beadles, Haemorrh. in to supraren. gland. Transact. of the pathol. soc. of London 1898.
35. Béclère, Soc. med. des hopit. 1898. Febr. 25.
36. Berardi, Contrib. alla path. del Morb. Addis. Arch. ital. di clin. medic. 35. S. 17.
37. Bernard, Importance de la lecithine dans le fonctions de la caps. surren. et sa secret par cet organe. Presse medical 1903. Janvier.
38. Bernard et Bigart, Étude anat. patholog. des caps. surren. dans quelqu. intoxicat. expérim. Journ. de physiol. 4. pag. 1014.
39. Dieselben, Reaction histol. des surren. au surmenage du cobaye a l'état normal et pathol. Bull. le la soc. anat. 1902. pag. 835.
40. Dieselben, Quelques details de la struct. les gland. surren. norm. de cobaye, décélés par l'acide osmique. ibidem pag. 837.
41. Biedl, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. I. Die Innervation der Nebenniere. Pflügers Arch. 67. S. 443.
42. Derselbe, Innere Sekretion. Wiener Klinik 1903.
43. Biedl und Wiesel, Über die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathikus und der chromaffinen Zellgruppen. Pflügers Arch. 91. S. 434.
44. Blair, Profus. haemorrh. treated by adrenalin. Brit. med. Journ. 1902. Sept.

45. Blum, Über Nebennierendiabetes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71. S. 146.
46. Derselbe, Kongress für innere Medizin. Wiesbaden 1902.
47. Derselbe, Weitere Mitteilungen zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Pflügers Arch. 90. S. 617.
48. Bohn, L'évolution du pigment. Paris 1901.
49. Boinet, Recherches sur les fonctions des caps. surren. Gaz. d. hôp. 1899. Nr. 81.
50. Bonnamour, Recherches histolog. sur la secretion des caps. surren. Compt. rendu de la sess. de l'assoc. des anatom. franc. à Montpellier 1902. pag. 54.
51. Boruttau, Erfahrungen über die Nebennieren. Pflügers Archiv 78. S. 97.
52. Derselbe, Über den jetzigen Stand unserer Kenntnis von den Funktionen der Blutgefäßdrüsen. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 625.
53. Bouchard et Claude, Recherche expér. sur adrenaline. Compt. rendu 135. pag. 928.
54. Box, The therap. value of supraren. praepar. in Addis. dis. Practitioner 1901. Mai.
55. Boyd and Farland, A case of hypernephrom. of the kidney. Americ. journ. of med. scienc. 1902. Juni.
56. Bradbury, A case of Addis. dis. without pigment. Lancet 1896. 2. Oktober.
57. Bramwell, Two clin. lectures of Addison dis. Brit. med. Journ. 1897.
58. Breton, Note sur l'adrenaline. Gaz. d. hôp. 1903. Nr. 75.
59. Brown, A note on three cases illustr. the value of supraren. extr. Lancet 1902. June.
60. Bruchanow, Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste. Zeitschr. f. Heilkunde. 20. S. 89.
61. Bruno, Über Morb. Addis. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 4.
62. Burkhardt, Zur Symptomatologie und Pathologie der malignen Adenome der Nebennieren. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1900.
63. Bury, A case of Addis. dis. in a child treated with supraren. extr. Lancet 1897. June.
64. Busse, Über Bau, Entwicklung und Einteilung d. Nierengeschwülste. Virch. Arch. 157. S. 377.
65. Buzard, A case of Addis. dis. with associat. leukoderma an tuberc. peritonit. Lancet 1900. Febr. 7.
66. Cabot, The clin. uses of the praeparat. from the thyreoid gland., pituit. body, supraren. caps. Med. News 69. Nr. 11.
67. Camus et Langlois, Sécrétion surren. et pression sanguine. Compt. rend. Soc. de biol. 1900. pag. 210.
68. Carpenter, Nebenn. Extr. und seine Anwendung in der Zahnheilk. D. Revue 1901. Juni.
69. Carrière et Delearde, Sur un cas d'épithélioma atyp., symmetr. des caps. surren. Arch. de med. expér. 1900. Nr. 1.
70. Castaigne, Sitzung der anat. Gesellsch. zu Paris. 11. Juni 1897.
71. Cathelin, Sur la topographie des caps. surren. de l'homme adulte. Bull. de la soc. anat. de Paris 4. pag. 215.
72. Christiani, A. et H., Recherches sur les caps. surren. Journ. de physiol. 4 pag. 837.
73. Dieselben, De la greffe des caps. surren. ibidem pag. 982.
74. Dieselben, Histolog. patholog. des greffes des caps. surren. Compt. rendu de soc. de biol. 54. pag. 811.
75. Dieselben, Rôle prépondérant de la subst. medull. des caps. surren. dans la fonction de ces glands. ibidem pag. 710.
76. Christomanos, Über die Zahl der r. Blutkörperchen in 2 Fällen von Nebennierenerkrankung. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 42.

77. Clopatt, Über die physiologischen Funktionen der Nebenniere. *Finska lekarsäll stapels Handlingar* 41. Nr. 2.
78. Collinger, The supraren. bodies of fishes. *Natural sciences* 10. pag. 318.
79. Collinger and Swale, On the so called supraren. bodies in *Cyclostoma*. *Anat. Anzeiger* 12. pag. 232.
80. Colman, A case of Addis. dis. with assoc. leukoderma and tuber. perit. *Lancet* 1901. Febr.
81. Cominotti, Un caso di Morb. Addis. *Riv. venet. di scienza medic.* 1898.
82. Croftan, Notiz über eine chem. Methode, Hypernephrome der Nieren vor anderen Nierengeschwülsten zu unterscheiden. *Virchows Arch.* 169. Heft 2.
83. Derselbe, Vorläufige Mitteilung über das diastatische Ferment der Nebennieren. *Pflügers Archiv* 90. pag. 285.
84. Czerny, Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebenniere. *Zentralbl. f. pathol. Anat.* 10.
85. Dawson, On supraren. extr. in the treatm. of ment. dis. *Journ. of ment. sc.* 1901. pag. 708.
86. Decastello, Diskussion. *Gesellsch. d. Ärzte Wiens* 1903. Juni.
87. Deeks, Supraren. extr. in cardiac condit. *Montreal med. journ.* 1901. Nr. 11. — Addis. dis. cured by supr. extr. *ibidem* 1902. Nr. 7.
88. Diamare, Ricerche int. all' organo interren. degli Elasmobranchi et corpusc. di Stannius dei Teleostei contributo alla morfologia delle caps. surren. *Mem. mat. fis. della soc. ital.* 10.
89. de Domenicis, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Nebennieren, Wirkung der Transplantation derselben. *Wiener med. Wochenschr.* 1897. Nr. 1.
90. Dreyer, On the secret. nerves to the supraren. caps. *Americ. journ. of physiol.* 1899, II. pag. 203.
91. Durst, Über einen Fall von kompens. Hypertrophie der Nebennieren. *Dissert.* Zürich 1899.
92. Easterbrook, Organo therapeutics, espec. in relation to mental dis. *Scott. med. and surg. journ.* 1900. Nr. 5.
93. Ebstein, Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium des Morb. Addis. *Deutsche med. Wochenschr.* 1897. Nr. 46.
94. Edel, Über einen günstigen Erfolg durch Behandlung mit Nebennierentabletten bei einem Fall von Morb. Addis. *Münch. med. Wochenschr.* 1900. Nr. 52.
95. Eggeling, Eine Nebenniere im Lig. hepato-duodenale. *Anat. Anzeiger* 21. S. 13.
96. Ehrmann, Diskuss. *Gesellsch. d. Ärzte. Wien* 1901. Juni.
97. Eisselsteijn, Een geval van Morb. Addis. etc. *Nederl. Weekblad* 1898. Mai. *Virch.-Hirsch Jahresh.* 1898, 2. pag. 52.
98. Engman and Loth, The therap. use of supraren. gland. in cert. dis. of skin. *New York med. news.* 1902. Mai.
99. Esser, Fall von Morb. Addis. *Zeitschr. f. prakt. Ärzte* 1899. Nr. 4.
100. Ewans, Addis. dis. following enteric fever. *Lancet* 1900. June.
101. Fabozzi, Sugli effetti del succo di caps. surren. negli animali decapsulati. *Il Morgagni* 42. pag. 177.
102. Felicine, Beitrag zur Anatomie der Nebennieren. *Anat. Anzeiger* 22. pag. 152.
103. Fenwick, Supraren. extr. in gastr. intest. haemorrh. *Brit. med. Journ.* Nov. 1901.
104. Finny, Sarcoma of the supraren. gland. and second. of the lungs. *Dublin. journ. of the med. scienc.* 1899. Nov.
105. Flemming and Miller, A family with Addis. dis. *Brit. med. Journ.* 1900.
106. Flint, The blood vessels, angiogenesis, organogenesis, reticulum and histologie of the Adrenal. *John Hopkin hosp. report* 9. pag. 153.
107. Floersheim, A report of 45 unpublic. cases of haemorrh. treated by the int. administr. of supraren. caps. *New York med. news.* 1902. January.

108. Floersheim, The use of the supraren. caps. in dis. of the lower air passages. *Med. News.* 1900. Nr. 17.
109. Foà, Anatomische und experimentelle Beiträge zur Pathologie der Nebennieren. *Vers. d. Naturf. in Aachen* 1900.
110. Derselbe, Contrib. anat. delle caps. surren. *Arch. medico* 24. pag. 435.
111. Försterling, Kasuistische Beiträge zur Kenntnis d. Morb. Addis. *Diss. Berlin.* 1898.
112. Foster, Note on a case of Addison's disease. *Lancet* 1899. June.
113. Francis, Supraren. extr. in Addison's disease. *Brit. med. journ.* 1896. Mai.
114. v. Frisch, Adrenalin in der urologischen Praxis. *Wiener klin. Wochenschr.* 1901. Nr. 31.
115. Fürth, Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz der Nebennieren. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* 24 S. 142, 26 S. 15, 29 S. 105.
116. Derselbe, Zur Kenntnis des Suprarenins. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 1 S. 243.
117. Galliard, Soc. med. des hôp. 1898. 25. Febr.
118. Garrod and Drysdale, Haemorrhage into supraren. caps. in an infant aged four months. *Transact. pathol. soc. of London* 1898.
119. Gatti, Der Lecithingehalt der Grawitzschen Nierentumoren. *Virchows Archiv* 105. S. 417.
120. Gérard, Sur la situation topogr. des caps. surren. chez l'homme. *Compt. rend. de la session de l'assoc. des anatom. français. à Montpellier* 1902. pag. 175.
121. Gerhard, Über die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebenniere. *Arch. f. exp. Pathol.* 44. S. 161.
122. Giacomini, Brevi osservaz. intorno alla struttura del corpo intero. e dei corp. supraren. dei Selacci. *Att. d. R. acad. di fisiocratici in Siena* 1898.
123. Derselbe, Sopra la fine struttura delle caps. surren. degli anfibi. *Monit. zool. ital.* 9 Nr. 4. — *Arch. ital. de biolog.* 29. pag. 483.
124. Derselbe, Contrib. alla conosc. della caps. surren. dei Ciclostomi. *Monit. zoologic. ital.* 1902. pag. 143.
125. Derselbe, Sulla exist. della sostanza midollare nelle caps. surren. dei Teleostei. *ibidem* pag. 183.
126. Derselbe, Sopra la fine strutt. delle caps. surren. degli anfibi. e sopra i nidi cellul. del simpatico di questi vertebrati. *Gabin. di zool. e di anat. comparat. di Perugia* 1902.
127. Goetze, Physiologie und Pathologie der Nebennieren. *Diss. Berlin* 1897.
128. Gomez, Funct. dynamogena de las caps. surren. *Actas de la soc. espagna hist. nat.* 1897. pag. 112.
129. Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Gefäße. *Arch. f. exp. Path.* 43. S. 286.
130. Gourfein, Le rôle de l'auto-intox. dans le mécanisme de la mort des animaux décapsulés. *Compt. rend.* 1897. Juillet. — *Rev. med. de la suisse rom.* 1897. Nr. 6.
131. Derselbe, Recherches physiol. sur la fonction des gland. surren. *Rev. med. de la Suisse rom.* 1896.
132. Derselbe, Recherch. physiol. et chimiqu. sur une subst. toxique extraite des caps. surren. *Trav. du laborat. de thérap. exp. de l'université Genève* 1896. II.
133. Green, Rep. of a case of Addison's disease. *New York med. record.* 1902. January.
134. Griffin, A case of Addison's disease with miliar. tuberc. etc. *Lancet* 1898. Juni.
135. Grohe, Über Nierentumoren. *Medic. Ges. Jena* 1902. Dec.
136. Grünbaum, A note on the effect of the administration of supraren. gland. by the mouth in health and disease. *Journ. of Physiol.* 24. pag. 24.
137. Derselbe, *Brit. med. journ.* 1900. Nov.
138. Grynfeldt, Vascularisat. des corps. surren. chez les Scyllium. *Compt. rendu de l'acad. d. Paris* 134. pag. 562.

139. Grynfeldt, Les corp. surren. chez quelques squales et leurs rapports avec système artériell. Compt. rend. de la session de l'assoc. des anat. franc. Montpellier 1902. pag. 31.
140. Derselbe, Distribution des corps. supraren. des Plagiostomes. Compt. rend. de l'acad. de Paris 135. pag. 330.
141. Derselbe, Structure des corps. supraren. des Plagiostomes ibidem pag. 373.
142. Derselbe, Sur le corps. interrénal des Plagiostomes ibidem pag. 439.
143. Derselbe, Struct. de la caps. surren. Nouv. Montpellier med. 17 Nr. 28.
144. Gürber, Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebennieren. Würzburger Sitzungsbericht 1898. Nr. 4.
145. Guieyesse, La caps. surren. chez la femelle du cobaye en gestation. Compt. rend. de soc. de biol. 1899. Nr. 34.
146. Derselbe, La caps. surren. du cobaye. Histol. et fonction. Journ. de l'anat. 1901. Nr. 8.
147. Guinard et Martin, Contribut. a l'étude des effets du suc surren. Action de l'extrait des caps. d'un homme sain. Journ. de physiol. et de pathol. gen. 1899. I pag. 774.
148. Guttman, Verein f. innere Medizin. Berlin 1902. 2. Juni.
149. Habgood, Supraren. extr. in prostatic haemorrh. Brit. med. journ. 1901. Mai 25.
150. Hamburger et Heckna, Contribut. ultérieur à l'étude de la fonction des caps. surren. Journ. de physiol. 4 pag. 390.
151. Hamel, Klinische Beobachtungen über zwei Fälle von Morb. Addis. mit Berücksichtigung des Blutbef. Arch. f. klin. Med. 71. S. 240.
152. Hansemann, Ein seltener Fall von Morb. Addis. Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 14.
153. Harbitz, Om nyre-og binyes vulstr., formely om de saakal. hypernefromer. Nork. mag. for. Lægevid 1899. Nr. 5.
154. Harmer, Über die Wirkung der Nebennieren Extr. auf die Schleimhaut der Nase und des Kehlkopfes. Wien. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 19.
155. Hayem, Soc. medic. des hôpit. 1898. 25. Fev.
156. Herter, Observat. on adrenalin glycosuria and certain relations between the adren. gland. and carbohydr. metabolisme. Proc. of the New York path. soc. 1902. Novemb.
157. Derselbe, Note on the newly recognized. sugar. controlling funct. of the supraren. glands. Americ. med. news. 1902. October 23.
158. Derselbe, Note on the glycosuria following exper. inject. of adrenalin. Ibidem. Februar.
159. Herter and Wakemann, On adrenalin glycosuria and certain relations between the adren. gland and carbohydr. metabolisme. Americ. journ. of the med. scienc. 1903. January.
160. Hirtz, Traitm. de la mal. d'Addis. per inject. des caps. surren. Bull. de thérap. 1902. Juillet. — Medic. moderne. 1902. Nr. 21.
161. Hitschmann, Diskussion. Gesellsch. der Ärzte. Wien 1903. Juni.
162. Hofmeier, Karzinom der Nebennieren als Rezidiv eines Uteruskarzinoms. Zeitschr. f. Gynäk. 42. S. 185.
163. Holmes, Adrenal. tum. in the kidney. New York med. record. 1898.
164. Homberger, Über Addison'sche Krankheit. Zeitschr. für prakt. Ärzte. 1897. Nr. 4.
165. Huismans, Über Morb. Addisoni. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 16, Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 13.
166. Hultgren and Anderson, Studien über Physiol. und Anat. der Nebennieren. Skand. Arch. f. Physiol. 9. S. 73.
167. Huot, Preliminaire sur l'origine des caps. surren. des poissons lophobranches. Compt. rend. de l'acad. franç. 6. pag. 49.

168. Janowski, A case of prim. suppurat. of both. supraren. glands. *Lancet* 1898. Juli.
169. Imbert, Recherch. expériment. sur les greffes des caps. surren. dans la rein. IV. Sess. de la soc. franç. d'urolog. 1899.
170. Jones and Whipple, The nucleoproteid of the supraren. gland. *Americ. journ. of physiol.* 7. pag. 423.
171. Kenworthy, The use of the supraren. caps. in haemorrh. New York. med. record. 1901. pag. 415.
172. Kenzie, Mc., Supraren. gland. extr. in the epistaxis of haemophilia. *Brit. med. journ.* 1901. April.
173. Königberger, Zur Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. *Münch. med. Wochenschr.* 1901. Nr. 16.
174. Kohn, Über die Nebennieren. *Prag. med. Wochenschr.* 1898. Nr. 17.
175. Derselbe, Die Nebennieren der Selachier nebst Beitr. zur Kenntnis der Wirbeltiernieren. *Arch. f. mikrosk. Anat.* 53.
176. Derselbe, Die chromaffinen Zellen des Sympathikus. *Anat. Anzeiger* 15. S. 393.
177. Derselbe, Die Epithelkörperchen. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 9.
178. Derselbe, Chromaffine Zellen, chromaffine Körper, Paraganglien. *Prager med. Wochenschr.* 1902.
179. Derselbe, Über den Bau und die Entwicklung der sogen. Karotisdrüsen. *Arch. f. mikrosk. Anat.* 56. S. 81.
180. Krebs, Über die Anwendung des Adrenalins in der urologischen Praxis. *Wratsch* 1902. Nr. 51. Virchow, Hirsch Jahresb. 1902. 2. S. 607.
181. Derselbe, Über bösartige Neubildungen der Nebennieren und ihre Beziehungen zur Addison'schen Krankh. *Wratsch* 1902. Nr. 46.
182. Kühn, Einige Erfahrungen über den therap. Wert der Nebennierensubst. *Therapie der Gegenw.* 1902. Nr. 8.
183. Kyle, The use of supraren. gland in dis. of the nose and thorax. *Therap. Gaz.* 1902. Juli.
184. Ladinski, Nephrectomie a clinic study of four cases. *Med. Record.* 1902. Febr.
185. Laiguel-Lavastine, Haemorrh. des gland. surren. *Bull. mens. soc. anat.* 3. Nr. 10.
186. Lange, Über die Anwendung von Adrenalin als Hämostat. in Fällen verzweifelter Blutung. *Münch. med. Wochenschr.* 1903. Nr. 3.
187. Langley, Observat. of the physiol. action of extract of the supraren. bodies. *Journ. of physiol.* 27. pag. 237.
188. Langlois, Recherches sur l'altération fonctionnelle des caps. surren. *Arch. de physiol.* 9. pag. 152.
189. Derselbe, Über die vasomot. Wirkung der Nebennieren-Extr. *Soc. de biol. Paris* 1897. Mai.
190. Langstein, Zur Behandlung der Rachitis mit Nebennieren-Extr. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 53.
191. Langworth, Clinic. observat. on the action of some supraren. praeparat. *Brit. med. journ.* 1902. July.
192. Lehmann, Über Adrenalin. *Münch. med. Wochenschr.* 1902. S. 2048.
193. Lépinois, Étude sur le chromogène des caps. surren. et sur l'origine de la coloration rouge que ces glands prennent au contact de l'air. *Compt. rend. de soc. de biol.* 1899. pag. 319.
194. Letulle, Autopsie des gland. surren. *Bull. de la soc. anat. de Paris.* 1902. pag. 341.
195. Levin, Physiol. studies on the blood of animal deprived of the adrenal. *Americ. journ. of physiol.* 5. pag. 358.

196. Lewandowski, Zur Frage der inneren Sekretion der Nebennieren und Niere. Zeitschr. f. klin. Med. 37. S. 535.
197. Derselbe, Über die Wirkung der Nebennieren-Extr. auf die glatten Muskeln, bes. des Auges. Engelmann. Arch. 1899. S. 360.
198. Derselbe, Wirkung der Nebennieren-Extr. auf die glatten Muskeln der Haut. Zentralbl. f. Physiol. 1900. S. 433.
199. Lichtenauer, Ein Fall von Hypernephrom der linken Niere. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 36.
200. Linser, Über die Beziehungen zw. Nebenn. u. Körperwachstum, bes. Riesenwuchs. Beitr. zur klin. Chirurg. 37. Heft 1.
201. Lockwood, Upon the presenc. of adren. subst. in the inguinal canal. Journ. of anat. 34. pag. 79.
202. Lucas, A cas of Addis. dis. with hyperpyresia. Lancet 1902. Sept.
203. Luzzatto, Contributo all' istolog. dei tumori primit. del rene. Gazz. osp. e clin. 1902. Nr. 21.
204. Matsuki, Etude des caps. surren. Thèse Paris 1901.
205. Maziariski, Nebennieren. Handb. der Histol. des Menschen. Warschau.
206. Mende, Ein Beitrag zur Anatomie der menschlichen Nebennieren. Diss. Königsberg. 1902.
207. Meyer, Oskar, Nebennieren im Lig. latum. Zeitschr. f. Gynäkol. 1898. Heft 2.
208. Miklasewski, Neuere Anschauungen über das Wesen der Addis. Krankheit. Kronika lekarska. 1899. Nr. 17. Virch. Hirsch Jahresb. 1899. 2. S. 57.
209. Milian, Le purigo dans la malad. d'Addison. Gaz. hebdom. 1897. Nr. 45.
210. Mills, Adrenalin in haematemesis. Brit. med. journ. 1903. März.
211. Moore and Purinton, On the absence of the active principle and chromogen of the supraren. gland in the human embryo. Americ. journ. of physiol. 4. pag. 57.
212. Dieselben, On cardiac thrombosis following complete removal of the supraren. gland. ibidem. pag. 51.
213. Dieselben, Über den Einfluss minimaler Mengen der Nebennierenextr. auf den arteriellen Blutdruck. Pflügers Arch. 81. S. 483.
214. Dieselben, On the effect of complete removal of the supraren. gland. Americ. journ. of physiol. 5. pag. 182.
215. Moore and Vincent, On supraren. bodies. Proc. of the royal soc. 62. pag. 280.
216. Dieselben, Supraren. caps. of Teleostei ibidem. pag. 352.
217. Mosse, Beitr. zur Lehre von der Autointox. beim Morb. Addison. Fortschritte der Mediz. 1897. Nr. 21.
218. Derselbe, Über therap. und diagn. Verwendung von Nebennierenpräpar. in den ob. Luftwegen. Therapie d. Gegenw. 1900. Nr. 12.
219. Mithlmann, Zur Histologie der Nebennieren. Virch. Arch. 146. S. 365.
220. Ness, Cas. of probable Addis. dis. associat. with leukoderm. and tuberc. Glasgow. journ. 1900. Oktober.
221. Oberndorfer, Beitr. zur Kasuistik der Lebersyphilis. Keimversprengung von Nebennieren in der Leber. Zentralbl. f. path. Anat. 1900. S. 145.
222. Ockerblom, Die Xanthinkörper der Nebennieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28. pag. 60.
223. Oppenheim et Loeper, Lesions des glands surren. dans quelques intoxic. expériment. Compt. rend. soc. de biolog. 54. pag. 153. Arch. de méd. expériment. 1901. pag. 332.
224. Dieselben, Lesions des caps. surren. dans quelques malad. infect. aig. ibidem. pag. 683.
225. Orgler, Zur Physiologie der Nebennieren. Diss. Berlin. 1898.
226. Osler, Cas. of Addis. dis. John Hopkins hosp. rep. 1897. Nov.

227. Ossawa, Beiträge zur Lehre von den Eingeweiden der *Hatteria punctata*. Arch. f. mikrosk. Anat. 49. pag. 118.
228. Packard and Dutton Steele, A case of sarcoma of the lung with sympt. of Addis. dis. Americ. medic. news. 1897. Sept.
229. Pansini e Benenati, Di un caso di Morb. Addis. con revivesc. del timo, ed ipertrof. della tiroide e delle pituitaria. Policlinico. 1902. Giugno.
230. Panzer, Fall von Morb. Addis. mit Stoffwechseluntersuchung. Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 34.
231. Pawlik, Kasuist. Beitrag zur Diagnose und Therapie der Geschwülste der Nierengegend. Arch. f. klin. Chirurg. 53. S. 530.
232. Pepper, A study of congenit. sarcoma of the liver and supraren gland. Americ. journ. of med. scienc. 1901. March.
233. Peters, Four cas in wich pain was relieved by supraren extr. Lancet. 1901. March.
234. Pettit, Sur les caps. surren. et la circulation port. surren. des oiseaux. Bullet. de musée d'histoire nat. de Paris. 1896.
235. Derselbe, Recherches sur les caps. surren. Journ. de l'anat. 1896.
236. Derselbe, Sur le mode de fonctionnement de la gland. surren. Compt. rendu de la soc. 1897. 3. pag. 320.
237. Pffringer, Zur Entstehung des Hautpigments bei Morb. Addison. Zentralbl. f. path. Anat. 1901. Nr. 1.
238. Philips, A case of Addis. dia. with simple atrophie of adren. Journ. of exp. Medic. 4. pag. 381.
239. Pickardt, Beeinflussung des Stoffwechsels bei Morb. Addis. durch Nebennieren-substanz. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 33.
240. Pilliet et Veau, Caps. surren. aberrante du lig. large. Compt. rendu de soc. de biol. 4. Nr. 2.
241. Plecnik, Zur Histologie der Nebennieren des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. 60. S. 414.
242. Poll, Über das Schicksal der verpflanzten Nebennieren. Zentralbl. f. Physiol. 1898. Nr. 16.
243. Derselbe, Veränderungen der Nebennieren bei Transplantation. Arch. f. mikr. Anat. 54. S. 440.
244. Radasch, Ectopia of the adrenal. Americ. journ. of the medic. sciences. 1902. August.
245. Radziejewski, Über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnis von den Nebennieren und ihren Funktionen. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 26.
246. Reiman, Melanot. Sarkom der Nebennieren bei einem 3monatl. Säugling. Prag. med. Wochenschr. 1902. Nr. 25.
247. Rendu, Soc. med. des hôpitaux. 1899. Fevrier, ibidem 1900. Mai.
248. Ricker, Zur Histologie der in der Niere gelegenen Nebennierenteile. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1896. S. 363.
249. Riess, Die Addis. Krankh. Deutsche Klinik III. S. 227.
250. Robson, Three. cases of removal of the supraren. caps. 67 Annual meet. of brit. med. soc. Portsmouth 1899. Aug.
251. Rolleston and Marks, Primary malig. dis. of the supraren. bodies. Americ. journ. of med. scienc. 1898 Oct.
252. Salvioli, Quelqu. recherc. sur la mode d'agir des extr. aqueus. des caps. surren. Arch. ital. de biol. 37. pag. 383.
253. Derselbe, Du mode d'agir de l'extr. des caps. surren. sur le tissu musc. ibidem pag. 380.
254. Salvioli et Pezzolini, Sur le différent mode d'agir des extr. medull. et cortic. des caps. surren. Arch. ital. de biol. 37. pag. 380.

255. Schäfer, On cert. pract. applic. of extr. of supraren. medull. Brit. med. journ. 1901. pag. 1009.
256. Schickl, Über Nierentumoren und deren Exstirpation. Diss. Halle 1901.
257. Schilling, Morb. Addis. u. Organtherapie. Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 7.
258. Schittenhelm, Ein seltener Verlauf der Nebennierentumoren. Wien. klin. Rundschau 1901. Nr. 10.
259. Schmieden, Erfolgreiche Einteilung exstirpierter Nebennieren bei Kaninchen. Pflügers Arch. 90. pag. 113.
260. Schultze, Über die Melanoplakie der Mundschleimhaut und die Diagnose auf Morb. Addis. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 46.
261. Senator, Charité Annalen 22.
262. Sergeant et Bernard, Sur un syndrom clinique non Addisonien à évolution aigue lié à insuff. capsulaire. Arch. gen. de med. 1899.
263. Simmonds, Über kompensat. Hypertrophie der Nebennieren. Virchows Archiv. 153.
264. Derselbe, Über Nebennierenblutungen. Virchows Archiv 170.
265. Singer, H., Die Nebennieren und ihr wirksames Prinzip. Therap. Monatsh. 1902. Heft 1.
266. Sirdinko, Bau und Entwicklung der Nebennieren der Anuren. Anat. Anzeiger 18. S. 500.
267. Smith, A cas. of Addis. dia. fatal by suppress. of urine. Guy. hosp. report. 54. pag. 229.
268. Soulié, Sur les. prim. stades du development de la caps. surren. Compt. rends de soc. biolog. Paris 54. pag. 959.
269. Derselbe, Sur le development de la caps. surren. du 7. au 15. jour. ibidem pag. 760.
270. Stieda, On the morphol. and physiol. of the supraren. caps. in fishes. Anat. Anzeiger 12. S. 39.
271. Derselbe, On the supraren. caps. and the lymphoid tissue of teleostean fishes. ibidem pag. 151.
272. Derselbe, The supraren. caps. in the lower vertebrates. Proceeding of the Birmingham philos. soc. 1896. pag. 1.
273. Still, Haemorrhag. into the supraren. caps. in infants. Transact. of the pathol. soc. of London 1898.
274. Stilling, Einige Fragen auf die Erwiderung Kohns. Anat. Anzeiger 15. pag. 588.
275. Derselbe, Zur Anatomie der Nebennieren. Archiv f. mikrosk. Anatomie 52. pag. 176.
276. Stoelzner, Über Behandlung von Rachitis mit Nebennierensubst. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 37.
277. Derselbe, Histolog. Untersuchungen der Knochen an 9 mit Nebennierensubstanz behandelten Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 53.
278. Stratz und de Jong, Nephrektomie wegen Nierengeschwulst. Grenzgebiete der. 5. S. 175.
279. Strehl und Weiss, Beiträge zur Physiologie der Nebennieren. Pflügers Arch. 86. S. 107.
280. Svehla, Exp. Beiträge zur inneren Sekretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. Arch. f. experiment. Pathologie. 43. pag. 321.
281. Swale Vincent, The supraren. gland. Brit. med. Journ. 1896. pag. 470.
282. Derselbe, On the morpholog. and physiol. of the supraren. caps. in fishes. Anat. Anzeiger 13. S. 39.

283. Takamine, The blood pressure raising of the supraren. gland. *Therapeut. Gaz.* 1901. April 15.
284. Derselbe, Adrenalin the act. princip. of the supraren. gland. *Scott. med. and surg. journ.* 1902. Nr. 2.
285. Talbot, Cases of haemorrh. into the supraren. caps. *St. Barthol. hospit. report.* 36. pag. 207.
286. Taramasio, Etude toxicologique de l'adrenalin. *Rev. med. de la Suisse rom.* 1902. Août.
287. Targett, Access. adren. bodies. in the broad ligam. *Transact. obstet. soc. of London* 39. pag. 157.
288. Thibierge, Malad. d'Addis. chez un nègre arab. *Gaz. d. hôpit.* 1899. Nr. 30.
289. Thomas, Supraren. extr. as a haemostat. *Brit. med. journ.* 1901. pag. 1527.
290. Tonoli, Intorno ad un caso di morb. d'Addis. curato colla pulv. di caps. surren. *Gaz. med. lombard.* 1896. Nr. 33.
291. Trebitsch, Über eine ungewöhnliche Form der Hautpigmente bei Morb. Addis. *Zeitschrift f. klin. Med.* 32.
292. Trevithik, A cas of Addis. dis. treatement with supran. extr. *Lancet* 1900. Juli 14.
293. Turner, A cas of Addis. dis. in which the blood press. was taken two days befor death. *Lancet* 1899. June.
294. Vecchi, Om experim. tuberculos. of the supraren. caps. in relat. to Addis. dis. *New York med. news* 1901. Nov.
295. Velich, Über die Veränderung des Blutdruckes nach Einwirkung der Nebennieren extr. *Allg. Wiener med. Zeitung* 1897. Nr. 27.
296. Derselbe, Über die Einwirkung des Nebennierenextr. auf den Blutkreislauf. *Wiener med. Wochenschr.* 1898. Nr. 26.
297. Derselbe, Über die Einwirkung der örtlichen Applikation des Nebennierenextr. auf die Blutgefäße der Haut des Menschen. *Wiener med. Blätter* 1898. Nr. 45.
298. Vincent, The comparativ histology of the supraren. caps. *Intern. Monatsschr. f. Anat.* 15. pag. 282.
299. Derselbe, The carotid gland of mammalia and its relation to the supraren. caps. with some remarks upon internal. secret. and the phylogeny of later organ. *Anat. Anzeiger* 18. S. 69.
300. Vollbracht, Fall von Morb. Addis. nach vorausgegangener Purpura haemorrh. mit Stoffwechseluntersuchung. *Wiener klin. Wochenschr.* 1899. Nr. 28.
301. Weinberg, Doppelseitiges Adenom der Nebennieren vom Baue der Zona fasc. *Zentralbl. f. pathol. Anat.* 1898. S. 278.
302. Weiss, Zur Kenntnis der von versprengten Nebennieren-Keimen ausgehenden Geschwülste. *Ziegler's Beiträge* 24. S. 34.
303. Wiebrecht, Kasuistische Beiträge zur Indikationsstellung von Nierenexstirpation etc. *Zentralbl. f. Chirurgie* 1900. S. 1326.
304. Wiesel, Über akzess. Nebennieren am Nebenhoden des Menschen und über Kompensationshypertrophie dieser Organe bei der Ratte. *Sitzungsber. der Akademie der Wissenschaften. Wien* 1899.
305. Derselbe, Das Vorkommen akzess. Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. *Wiener med. Blätter* 1898. Nr. 16. *Wiener klin. Wochenschr.* 1898. Nr. 18.
306. Derselbe, Zur Entwicklung der menschlichen Nebennieren. *Zentralbl. f. Physiol.* 15. S. 614.
307. Derselbe, Über die Entwicklung der Nebennieren des Schweines bzw. der Marksubst. *Anat. Hefte* 16. S. 115.
308. Derselbe, Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebennieren. *ibidem* 19. pag. 485.
309. Derselbe, Zur patholog. Anatomie des Morb. Addis. *Gesellsch. der Ärzte. Wien* 1903. Juni. — *Zeitschr. f. Heilkunde* 24. S. 257.

- 310. Wilks, *Addis. dis. and leukoderma* Lancet 1900. Juli.
- 311. Winkel, *L'importance gynéc. du caps. surren.* Rev. de chirurg. 9. pag. 271.
- 312. Zaudy, *Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium der Addis-Krankh.* Zeitschr. f. klin. Med. 38.
- 313. Zuckerkandl, *Über Nebenorgane des Sympathikus im Retroperitonealraum des Menschen.* Anat. Anzeiger 19.
- 314. Zülzer, *Zur Frage des Nebennierendiabetes.* Berliner klin. Wochenschr. 1901. pag. 1209.

Durch eine Reihe einschlägiger Arbeiten der letzten Jahre, die sich mit der Entwicklung, dem Aufbau und der Funktion der Nebennieren beschäftigen, wurde eine Anzahl bisher strittiger Fragen, wenn auch keiner endgültigen Lösung zugeführt, doch zu einem gewissen Abschlusse gebracht und so unsere Erkenntnis auf diesem dunklen Gebiete um ein Wesentliches gefördert.

An der von Koelliker festgestellten Tatsache, dass die Nebenniere aus zwei ganz verschieden gebauten Teilen: der Rinden- und Marksubstanz, besteht, wird von allen späteren Untersuchern festgehalten und kann sie wohl als gesichert angesehen werden. Nur Orgler (225) nimmt mit Virchow in der Nebenniere Rindensubstanz, Marksubstanz und intermediäre Substanz an, welche letztere sich mit Chromsalzen braun färben soll.

Über die Struktur der Rindensubstanz liegen verhältnismässig wenig Angaben vor. Orgler findet die Körnchen der Rindensubstanz doppeltbrechend und sich mit Sudan III, Alkanna und Überosmiumsäure färbend. Sie können jedoch kein Fett sein, eher Myelin, da sie sich dann in Chloroform, Xylol und Bergamottöl lösen. Zu demselben Resultate gelangt Plecnik (241), nach dem die Löslichkeitsverhältnisse der Körnchen in den Rindenzellen von demjenigen wirklicher Fettkörnchen verschieden sind. Nach ihm darf der grösste Teil der Körnermenge in der Nebennierenrinde nicht als Produkt einer fettigen Degeneration angesehen werden. Bernard (37) findet in der Nebenniere zwei Arten von fetthaltigen Zellen, die sich färberisch und mikrochemisch verschieden verhalten: eigentliche Fettzellen und lecithinhaltige Zellen, welche letzteren er eine grosse funktionelle Bedeutung zuzusprechen geneigt ist. Guiey (145, 146) teilt die Rindensubstanz der Nebenniere der Meerschweinchen in vier Schichten: die Zona glomerulosa mit vielen weiten Kapillaren und Fettkörnchen, die Zona spongiosa mit weitmaschigem Gerüstwerk, scharf abgegrenzt gegen die Zona fasciculata und endlich die Zona reticularis. In der Zona fasciculata fanden sich zwei Abteilungen: die Zellen der inneren sind kleiner und enthalten zahlreiche sich mit Eisenlack schwärzende Körnchen (siderophile Zellen), während die äussere Abteilung beim trächtigen Tier und beim Männchen nach Pilokarpininjektion sehr grosse und zahlreiche Hohlräume in ihren Zellen aufweist. Von diesen Zellen

nimmt er an, dass sie während der Schwangerschaft ein Sekret liefern, das sich in den Maschenräumen der Zellen anhäuft und sie zum Platzen bringt. Flint (106) findet in der Rinde menschlicher Nebennieren mitunter unregelmässige Haufen von Lymphkörperchen ähnlichen Zellen. Stilling (274, 275) findet beim Frosch wesentliche Differenzen zwischen Sommer und Winter. Es finden sich nämlich im Sommer in den peripheren Teilen der Rindenschläuche, öfters zu kleinen Gruppen vereinigt, birnförmige, feingranulierte Zellen, die sich mit Eosin intensiv färben: „Sommerzellen“. Sie stellen wahrscheinlich eine spezifische Zellart dar, deren Repräsentanten im Herbst zum grössten Teil schwinden, zum Teil nicht zwischen den übrigen Rindenzellen zu erkennen sind. Dieser Teil aber bleibt vermehrungsfähig und liefert im Sommer neue Zellgenerationen. Mühlmann (119) findet verschiedenes tinktoriellcs Verhalten der Rinden- und Marksubstanz beim Erwachsenen und beim Kinde. Mit Eosin und Hämatoxylin färbt sich beim Erwachsenen die Rindensubstanz rot, die Marksubstanz blau, beim Kinde umgekehrt.

Weitaus von grösserem Interesse und in ihren Ergebnissen erfolgreicher sind die Untersuchungen, die sich mit der Marksubstanz der Nebenniere beschäftigen. Die nachgewiesenen Beziehungen der Nebenniere zum sympathischen Nervensystem und der eigentümliche histologische Bau der Marksubstanz liessen frühzeitig die Annahme Platz greifen in der Marksubstanz ein nervöses Organ zu sehen. Gestützt musste diese Auffassung durch die Befunde von Ganglienzellen werden, die zuerst Leydig nachgewiesen hatte. Die Deutung dieser Befunde bot allerdings bis in die neueste Zeit mannigfache Schwierigkeiten. Es konnte nicht entschieden werden, ob die Marksubstanz nur sympathischen Ursprunges ist, ob neben Elementen nervöser Natur noch anderweitige Zellen an dem Aufbau beteiligt sind, ob die nachgewiesenen Ganglienzellen nicht ein zufälliges Vorkommnis darstellen, das für das Organ ganz belanglos ist. Nicht geringe Schwierigkeiten für die Annahme des rein nervösen Aufbaues der Marksubstanz waren auch in dem Umstand gelegen, dass nach allerdings noch ziemlich unklaren Vorstellungen über die Funktion des Organes in den Nebennieren ein drüsiges Organ mit innerer Sekretion vermutet und für diese die Marksubstanz in erster Linie ins Auge gefasst wurde. So leugnet Flint (106) jede Beziehung der Nebennieren zum Nervensystem und glaubt, dass die Nervenstämme und Ganglien, die allerdings sympathischen Ursprungs sind, zufällig während der Entwicklung in die Nebennieren gelangt sind. Mühlmann (119) findet in der Marksubstanz der Nebenniere des Erwachsenen Ganglienzellen, die beim Kinde fehlen und schliesst, dass sie nachträglich hineingewachsen sein müssen. Ebenso nimmt Aichel (9—12) an, dass die sympathischen Ganglienzellen und

Nerven erst sekundär in die Marksubstanz gelangen. Vincent (298, 299) hält die Zellen der Marksubstanz, obwohl sie fortsatzlos sind und beim Menschen ein inneres Sekret liefern, für Nervenzellen und findet zahlreiche Übergänge zwischen den echten Ganglienzellen und den Zellen der Marksubstanz und Sirdinko (266), der neben den eigentlichen Elementen der Marksubstanz nervöse Elemente in ihr findet, sieht alle möglichen Übergänge zwischen den Zellen der Mark- und Rindensubstanz und nimmt solche auch als wahrscheinlich zwischen den Zellen der Marksubstanz und den Ganglienzellen an.

Einen eminenten Fortschritt für die Klärung dieser in Schwebe befindlichen Streitfragen bedeuten die Arbeiten über die chromaffinen Zellen. Der von Henle und Stilling (275) zuerst erbrachte Nachweis, dass das Plasma der Zellen der Marksubstanz sich mit Salzen der Chromsäure intensiv gelb oder braun imprägniert, war der Ausgangspunkt einer Reihe wichtiger und resultatreicher Untersuchungen. Diese von Stilling als chromophil, von Kohn (176, 178) als chromaffin, von Poll (242) als phäochrome Zellen bezeichneten Gebilde konnten von Kohn nicht nur in der Marksubstanz der Nebenniere, sondern auch im sympathischen Nervensystem des Grenzstranges und in den Plexusganglien nachgewiesen werden. Sie sind nach Kohn in den sympathischen Ganglien nicht als aberrierende Elemente der Nebenniere zu deuten, da er und Kose sie auch in der Carotisdrüse, in der Glandula submaxillaris und in den Herzganglien der Maus nachweisen konnte, sondern als sympathische Ganglienzellen. Er bezeichnet die sich vorfindlichen grösseren und kleineren Anhäufungen von chromaffinen Zellen als „Paraganglien“. Solche Paraganglien kommen im Bereiche des ganzen Sympathikus, besonders im Bauch- und Beckenteile vor. Kohn hält dementsprechend die mit Chrom sich färbenden Zellen der Marksubstanz für sympathische Ganglienzellen, und die Marksubstanz der Nebenniere, ebenso wie die Carotisdrüse für eine Bildung ganz eigenartigen Charakters, die dem sympathischen Nervensystem anzugliedern ist als ein Paraganglion mit chromaffinen Zellen. Diese grundlegenden Arbeiten Kohns erfuhren dann durch eine Reihe anatomischer und vergleichend anatomischer Studien ihre volle Bestätigung. So konnte Zuckerkandl (313) beim Embryo und Neugeborenen neben der Arteria mesenterica inferior jederseits ein längliches ovales Gebilde finden, dessen wesentlicher Bestandteil chromaffine Zellen analog denen der Subst. medullaris der Nebenniere sind, die er als Nebenorgane des Sympathikus anspricht und als „Nebenkörper des Sympathikus“ bezeichnet. Sie entsprechen in ihrem Baue dem Nebennierenmarke, nur dass sie keine Ganglienzellen enthalten. Wiesel (304) fand im Retroperitonealraum des Neugeborenen einen überraschenden Reichtum an chromaffinen Geweben, z. B. im Plexus

coeliacus und in der Gegend des Abganges der unteren Gekrösearterie. Im späteren Leben, speziell nach der Ausbildung der Marksubstanz, bildet sich ein Teil der chromaffinen Körper und Zellen im Sympathikus zurück. Aber es finden sich bei Individuen verschiedensten Alters bis zum Senium jederzeit in allen Abschnitten des sympathischen Nervensystems grössere oder kleinere Anhäufungen von chromaffinen Zellen. Bei über 100 untersuchten Individuen verschiedensten Alters konnte er niemals in den Ganglien des Grenzstranges, der Geflechte und der sympathischen Nerven negativen Befund erheben. Beim erwachsenen Individuum finden sich die chromaffinen Zellen am häufigsten in den grossen Ganglien des Bauchsympathikus, ausserdem aber auch in variabler Anzahl in den Ganglien des Grenzstranges vom Halse bis ins Becken. Auch im Splanchnikus finden sich chromaffine Zellen eingelagert. Ebenso finden sich im Beckenanteil des Sympathikus, im Plexus hypogastricus, kleine und grössere Häufchen von chromaffiner Substanz. Oft sind sie als mächtige, makroskopisch deutlich sichtbare Organe (Zuckerkanals Nebenkörper), häufig liegen sie als kleine und kleinste Knötchen in den Plexusganglien, oder es finden sich bloss einzelne Zellen. Sie finden sich den Ganglien angelagert, immer aber neben den Ganglien, nie in grösserer Anzahl zwischen Ganglienzellen disseminiert, oder in den Verlauf von sympathischen Nerven eingebettet. Wenn auch nur zwei oder drei Zellen beisammenliegen, besitzen sie eine deutliche Kapsel aus Bindegewebe. Aschoff konnte chromaffine Zellen im Ligamentum latum und an der Paradidymis nachweisen. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen und seiner eigenen steht Wiesel (304) nicht an, zu erklären, dass sich im sympathischen Nervensystem ausser den Bestandteilen der spezifischen Teile (Fasern, Ganglienzellen) noch ein drittes für den Sympathikus ebenso typisches Element findet: die chromaffine Zelle. Diese Zellen sind identisch mit jenen der Marksubstanz der Nebenniere, die ebenfalls einzig und allein aus chromaffinen Zellen besteht.

Auch eine Reihe vergleichend anatomischer und entwicklungsgeschichtlicher Untersuchungen kommt zu gleichen Resultaten. Vincent (298) verfolgt die Rindensubstanz und die mit Chrom sich braunfärbende Marksubstanz der Nebenniere durch die Tierreihe, die bekanntlich bei vielen Tieren getrennt und nur bei den Säugern in einem Organ vereinigt sind. Auch er kommt zu dem Schlusse, dass die Marksubstanz bei den Selachiern, Amphibien, Reptilien und Vögeln sympathischen Ursprungs ist. Die Nebennierenmarksubstanz der höheren Wirbeltiere entspricht den paarigen Suprarenalkörpern längs des Sympathikus bei den Selachiern. Die Rindensubstanz bei den höheren Formen entspricht dem Intrarenalkörper. Die intrarenalen Drüsen der

Elasmobranchier und die suprarenalen Drüsen der Teleostier sind der Kortikalsubstanz bei den Säugern analog, die suprarenalen Drüsen der Elasmobranchier entsprechen der Marksubstanz. Pettit (234) kommt auf Grund vergleichend anatomischer Studien der Nebennieren von den Affen bis zu den Amphibien zu dem Schlusse, dass sich die Rindensubstanz aus dem Geschlechtsepithel des Cöloms entwickelt, während die Marksubstanz vom sympathischen Nervensystem abzuleiten ist. Kohn konnte in seinen Arbeiten über die Nebenniere der Selachier den Nachweis führen, dass die Suprarenalkörper dieser Fische, welche dem Nebennierenmark entsprechen, sich aus dem Sympathikus entwickeln und zum grossen Teil aus chromaffinen Zellen bestehen. Auch die Suprarenalkörper der Selachier sind wie die Marksubstanz der Nebennieren Paraganglien mit chromaffinen Zellen. Wiesel findet, dass beim Schwein die Rindensubstanz unabhängig von der Marksubstanz auftritt zu einer Zeit, wo das sympathische System in erster Anlage vorhanden ist. Die Anlage der Rindensubstanz erscheint als Verdichtung des Coelomepithels zu beiden Seiten der Aorta, dicht neben dem medialen Teile der Urniere, aber nicht in Zusammenhang mit dieser. Es schnüren sich vom Coelomepithel Zellhaufen ab, die sich durch Mitose vermehren und einen aus gleichartigen Zellen zusammengesetzten Körper bilden. In diesem Entwicklungsstadium ist die Nebenniere der Säuger dem Intrarenalkörper der Selachier vergleichbar. Diese Anlage der Rindensubstanz, welche nach Art der späteren Zona fasciculata gebaut ist, ist der epitheliale Anteil der Nebenniere. Durch Einwachsen von Sympathikuselementen, welche z. T. in der äusseren Lage der Rinde liegen bleiben, entsteht die Zona glomerulosa, die an accessorischen Nebennieren oft ganz fehlt. Die Marksubstanz stammt einzig und allein vom Sympathikus und von dessen Ganglien. Es ist keine Spur von epithelialen Elementen an der Bildung der Marksubstanz beteiligt, sie ist eine rein nervöse Bildung. Die erste Anlage des Sympathikus erfolgt beim Schweine zu einer Zeit, zu welcher noch keine Nebenniere existiert. Er besitzt einen vom ventralen Rumpfnerven stammenden Ramus visceralis. Da wo der Nerv an der Urniere entlang zieht, enthält er eingelagerte Ganglienzellen, welche sich vermehren und kompakte Knoten bilden. Später durchbrechen die Sympathikusganglien die Nebennierenkapsel und wandern in das Innere der Drüse, wo sie zu einer einheitlichen Masse konfluieren. In der Entwicklung der menschlichen Nebennieren beobachtete Wiesel zwei Stadien: die Einwanderung sympathischer Bildungszellen in das Innere der epithelialen Bestandteile und dann die Umbildung der eingewanderten Teile in chromaffine Zellen bzw. Ganglienzellen. Die Marksubstanz der menschlichen Nebenniere entwickelt sich aus dem Sympathikus in der Weise, dass die zelligen Elemente aus den Anlagen der Plexusganglien in die

epitheliale Substanz einwandern und nach und nach zentralwärts in das Organ vordringen. Innerhalb der Nebenniere formen sich dann diese Zellen sympathischer Herkunft zu chromaffinen Zellen um, auch noch im extrauterinen Leben. Die Einwanderung der sympathischen Zellen ist stets mit einer Zerklüftung der medialen Nebennierenteile verbunden. Die Marksubstanz der Nebenniere ist weder eine Drüse noch ein epitheliales Gebilde. Während der Embryonalperiode reifen die im und am Sympathikus gelegenen Anhäufungen von Bildungszellen viel früher zu chromaffinen Zellen heran, als es die in das Nebennierenparenchym eingewanderten Zellen tun. Sirdinko (266) fand, dass sich die Nebennieren bei den Anuren gleichzeitig mit der Urniere entwickeln, und ihren Ursprung vom Peritonealepithel an der medialen Seite der Urniere nehmen. Dieser Anteil liefert die der Nebennierenrinde der Säugetiere entsprechenden Elemente. Später erst kommen die Elemente der Marksubstanz zur Entwicklung und zwar an der dorsomedialen Seite der Urniere und dringen von hier zwischen die Rindensubstanz ein. Gleichzeitig mit ihnen dringen Ganglienzellen aus sympathischen Ganglien mit ein.

Aus diesen Untersuchungen würde auch die wichtige Tatsache, dass die Nebennieren sich ganz unabhängig von dem uropoetischen System und der Niere entwickeln, eine weitere und wesentliche Stütze gewinnen. Es würden diese Ergebnisse auch im Einklang stehen mit einer Reihe anderer Tatsachen, z. B. den vorgefundenen Missbildungen, bei welchen die Nebennieren vollständig fehlten und das uropoetische System normal entwickelt war.

Nur Aichel (9—12) tritt neuerdings wieder für die Abstammung der Nebenniere, sowohl der Mark- als auch der Rindensubstanz, von der Urniere ein. Die Marksubstanz entsteht nach ihm nicht, wie doch wohl angenommen werden kann, aus dem Sympathikus, sondern aus demselben Urgewebe wie die Nebennierenrinde. Die sympathischen Ganglienzellen und Nerven gelangen erst sekundär in die Marksubstanz. Nach seinen Untersuchungen bestehen bei den Selachiern zwei Nebennierenanlagen, von denen die eine aus den Querkanalchen der Urniere (die paarigen Suprarenalkörperchen), die andere, ursprünglich ebenfalls paarig angelegte, aber sehr bald unpaar werdende (der Intrarenalkörper) aus den Urnierentrichtern ihren Ursprung nimmt. Bei den höheren Wirbeltieren entstehen die Nebennierenanlagen aus den Urnierentrichtern, entsprechen also dem Intrarenalkörper niederer Vertebraten.

Auch jene eigentümlichen Gebilde, die als accessorische Nebennieren bezeichnet werden, sind durch die anatomische Forschung der letzten Zeit unserem Verständnisse wesentlich näher gebracht worden. Zunächst mag die für den differenten Ausfall der Tierexperimente und

das Überleben der Tiere nach Nebennierenexstirpation, also für die Frage der Lebenswirklichkeit dieser Organe, von Biedel (43) neuerdings betonte Tatsache angeführt werden, dass die Häufigkeit accessori-scher Nebennieren bei verschiedenen Tiergattungen eine verschiedene ist. Während das Vorkommen assessorischer Nebennieren bei den Ratten fast zur Regel gehört und sich bei diesen Tieren schon normaliter in 96 % der Fälle an den Hoden makroskopisch sichtbare accessori-sche Nebennieren finden, ausserdem noch an anderen Körperstellen angetroffen werden, gehören sie bei den Meerschweinchen zu den allergrössten Seltenheiten. Er konnte bei 100 Tieren nur 5mal minimale accessori-sche Nebennieren bei genauer Untersuchung finden. Wiesel fand bei Ratten in 50 % der Fälle am Hoden accessori-sche Nebennieren.

Beim Menschen finden sich die accessori-schen Nebennieren am häufigsten in der nächsten Nähe des Hauptorganes, ferner im Plexus des Bauchsympathikus, im Ligamentum latum, am Nebenhoden und auch an anderen Orten. So konnte Wiesel den zuerst von Dagonet erhobenen Befund accessori-scher Nebennieren am Hoden bei Neugeborenen in 76,5 % bestätigen. Bei Kindern über ein Jahr oder bei Erwachsenen kommen sie nicht oder nur in Rudimenten vor. Sie sassen in 50 % unten an der Cauda epididymidis, wo dieselbe in den Ductus deferens übergeht. Ihre Grösse betrug 0,25—2 mm und sind sie durch Gefäss-reichtum ausgezeichnet. Chiari fand bei Neugeborenen in ungefähr 96 % der Fälle accessori-sche Nebennieren im Kopf und Schwanz des Nebenhodens. Lockwood (201) fand solche im Canalis inguinalis, die kleinen Lipomen glichen, Targett (287), Pilliet und Veau (240) in den Ligamentis latis, nach Marchand dem Prädilektionsort für das Vorkommen accessori-scher Nebennieren. Radasch (244) betont das Vorkommen accessori-scher Nebennieren bei beiden Geschlechtern.

Über die Abstammung dieser eigentümlichen Organe und ihren Bau finden sich divergente Anschauungen. Bisher wurden sie einfach als Abkömmlinge des Hauptorganes gedeutet und wie die des Liga-mentum latum z. B. durch den Descensus ovariorum erklärt. Aichel sowohl wie Wiesel trennen nun. Die versprengten accessori-schen Organe in der Nähe des Hauptorganes sind nach Aichel Abkömmlinge desselben und stehen zu dem Organe in demselben Verhältnisse wie die Nebenmilzen zur Milz und gehen aus den Trichtern der Urniere hervor. Auch Wiesel steht für diese auf einem ähnlichen Standpunkte, er nimmt an, dass durch die Einwanderung der sympathischen Zellen eine Zerklüftung der medialen Nebennierenteile erfolgt, die zur Absprengung von Nebennierensubstanz und so zur Bildung accessori-scher Nebennieren führt, die Rinde und Mark enthalten können. Mitunter werden aber

Rindenteile allein abgelöst, ohne dass sympathische Elemente nachwachsen und dann entstehen die namentlich in der Gegend der Geschlechtsteile vorkommenden accessorischen Nebennieren, die nur aus Rindensubstanz bestehen. Er konnte in den accessorischen Nebennieren am Hoden Neugeborener und Ratten nur Rindensubstanz, nie Marksubstanz nachweisen. Sie entstehen nicht, wie er gegen Aichel annimmt, aus den Querkänälchen der Urniere. Aichel nimmt für die im Ligamentum latum und im Samenstrang sich vorfindenden accessorischen Nebennieren einen gesonderten Ursprung: aus den Querkänälchen der Urniere, und nicht wie für die übrigen Nebennieren aus den Trichtern der Urniere an. Sie haben seiner Auffassung nach einen ganz selbständigen Charakter und besitzen, wie die Nebenniere, Rinde und Mark; sie sind konstante und besondere Organe des menschlichen Körpers. Er glaubt, dass auch bei den Säugern wie bei den Selachiern sich zwei getrennte Reihen von Nebennieren finden und hält die Nebennieren und accessorischen Nebennieren in der Nähe der Hauptorgane für analog dem Intrarenalkörper der Selachier, die accessorischen Nebennieren im Ligamentum latum und Hoden (sog. Marchandsche Nebennieren) als analog dem Suprarenalkörper der Selachier. Nach Radasch entstehen die accessorischen Nebennieren durch Loslösung von Nebennierengewebe vor der Umschliessung des Markes durch die Rinde. Der viel einfacheren und plausibleren Deutung der accessorischen Nebennieren, wie sie Wiesel gibt, schliesst sich auch Biedel an, der seine Auffassung präzise dahin formuliert: als accessorische Nebennieren werden nur jene Gebilde mit Recht zu bezeichnen sein, die epitheliale Bildungen darstellen mit dem histologischen Bau der Nebennierenrinde. Andere versprengte Gewebsteile, welche ausschliesslich eine dem Nebennierenmarke analoge Struktur besitzen, sind keine eigentlichen accessorischen Nebennieren, sondern Gruppen von chromaffinen Zellen.

Wichtige Aufschlüsse ergaben die Arbeiten der letzten Jahre auch über die Funktionen der Nebennieren.

Alle experimentellen Arbeiten ergeben übereinstimmend, dass nach Exstirpation beider Nebennieren der Tod der Versuchstiere erfolgt, so dass die Frage, ob die Nebenniere ein lebenswichtiges Organ ist, wohl als endgültig entschieden angesehen werden kann. Auld (22) konstatiert, dass bei Katzen nach Exstirpation einer Nebenniere die Tiere am Leben bleiben, nach Exstirpation der zweiten — längere Zeit nach dem ersten Eingriff — rasch zu Grunde gehen. Hultgren und Anderson (166) gelangen zu demselben Resultate: Kaninchen, Hunde und Katzen bleiben nach Exstirpation einer Nebenniere am Leben, sie magern vorübergehend, alte Katzen dauernd ab. Nach beiderseitiger Exstirpation gehen die Tiere zugrunde, schneller

nach einseitiger als nach zweizeitiger Operation. Bei Kaninchen tritt nach einseitiger Operation der Tod nach 5—6 Tagen ein. Nach totaler Exstirpation der einen und partieller Exstirpation der anderen Nebenniere bleiben Katzen, wenn der Rest nicht nekrotisch wird, am Leben, magern aber ab, nach vollständiger Exstirpation tritt der Tod ein. De Domenicis (89) exstirpierte 42 Hunden und Kaninchen beide Nebennieren. Der Tod trat auch dann, wenn die zweite Nebenniere längere Zeit nach der ersteren entfernt worden war, in zwei bis drei, spätestens in vier Stunden ein. Strehl und Weiss (279) sahen bei 114 verschiedenen Tieren (Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Igel, Fröschen) nach Exstirpation beider Nebennieren den Tod eintreten, nach Exstirpation einer Nebenniere die Tiere am Leben bleiben; durch zeitweises Abklemmen der übrig gebliebenen Nebennierenvene traten die Erscheinungen der beiderseitigen Exstirpation auf, die Durchschneidung der Vene führt dann zum Tode. Der Tod der Tiere trat in Zeiträumen von vier Stunden bis fünf Tagen ein. A. und H. Christiani (72) fanden, dass die Exstirpation beider Nebennieren bei Ratten, gleichgültig ob sie ein- oder zweizeitig vorgenommen wird und selbst wenn zweizeitig in einem Zwischenraume von einem Jahre operiert wird, den Tod des Tieres herbeiführt. Einseitige Exstirpation bleibt ohne Folgen. Bei totaler Entfernung einer Nebenniere und teilweiser der anderen, kann oft ein kleiner Rest das Leben der Tiere erhalten. Moore und Purinton (211) Katzen starben nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation nach fünf Tagen, von vier Ziegen blieb eine am Leben. Zu demselben Resultate gelangt auch Biedl (41), dessen sämtliche Versuchstiere nach einseitiger Operation den Eingriff unbegrenzt lange überlebten, während die Tiere nach doppelseitigem Eingriff — ob ein oder zweizeitig vorgenommen — sämtlich nach 3—4 Tagen (Kaninchen nach 5—6 Tagen, Katzen nach 3 Tagen) eingingen. Dabei entfällt bei Biedls Versuchsanordnung und Operationsmethode gewiss jeder stichhaltige Einwand. Biedl verlässt die alte Bauchschnittmethode bei seinen Exstirpationen, da sie selbst bei Einhaltung strengster Asepsis als nicht vollkommen einwandfrei angesehen werden kann und operiert mit dem Königschen Lumbalschnitt extraperitoneal. Er entfernt aber die Nebennieren nicht in der ersten Sitzung, sondern lässt sie mit einem Stiele zur Ernährung im Zusammenhang, disloziert sie nach rückwärts und näht sie zwischen Haut und Muskulatur ein, so dass sie lebensfähig und vollkommen extraperitoneal erhalten bleiben. Erst nach 3 bis 4 Tagen werden die Nebennieren durch einen kleinen Hautschnitt blossgelegt, und durch einen einzigen Scherenschlag entfernt. Damit entfällt, wie Biedl betont, der Einwand, dass die Exstirpation der Nebennieren wegen der Schwierigkeit des Eingriffes zum Tode führt.

Diese Versuchsanordnung Biedls ist auch insofern von grossem Interesse, als durch sie die Frage der Möglichkeit, Nebennieren erfolgreich zu transplantieren inauguriert erscheint. Durch die Möglichkeit, an der erst transplantierten Nebenniere die Exstirpation vornehmen zu können, ist der Einwand: die Exstirpation der Nebennieren führe wegen der Schwierigkeit des Eingriffes zum Tode, definitiv widerlegt und die Frage nach der Lebenswichtigkeit des Organes unzweideutig zu beantworten.

Die früheren Transplantationsversuche haben entweder völlig negatives Resultat oder wenigstens nicht brauchbare Resultate ergeben. So gingen bei De Domenicis (89) die Tiere, denen er zuerst eine Nebenniere transplantierte, obwohl sich diese dann mikroskopisch unverändert erwies, nach der Exstirpation der anderen zugrunde. Auch bei einer weiteren Versuchsreihe: Transplantation beider Nebennieren unter Wahrung ihrer Verbindungen, gingen die Tiere ein. Hultgren und Anderson (166) blieb die intramuskuläre Einpflanzung der exstirpierten Nebennieren bei Kaninchen und Katzen erfolglos; ebensowenig gelangen Strehl und Weiss (279) Einheilungen. A. und H. Christiani (72) sahen von der Einpflanzung exstirpierten Organe in die Bauchhöhle keinen Erfolg. Bei transplantierten Organen regeneriert sich nach diesen Autoren die Rindensubstanz vollständig und ist reich vaskularisiert, während die Marksubstanz verschwindet und durch Narbengewebe ersetzt wird. Auch die Einpflanzung durchschnittener Organe (um der Marksubstanz die Möglichkeit zu geben sich zu vaskularisieren) war ohne Erfolg, obwohl in einer geringen Anzahl dieser Fälle Spuren von Marksubstanz gefunden wurden und die Zellen ihrer Auffassung nach lebensfähig waren, wenn sie auch Zeichen von Degeneration zeigten. Sie waren aber, wie jene annehmen, nicht in normaler Weise funktionsfähig und konnten darum das Leben der Tiere nicht erhalten. Imbert (169) verpflanzte Hunden Nebennieren in die Nieren und fand, dass sich an der Stelle des Impfstückes einmal ein Pseudolipom, einmal eine Cyste entwickelte. Nur Schmieden (259) gibt an, dass sich mit frischer Schnittfläche versehene Stücke von Nebenniere erfolgreich einheilen lassen und dass nur bei grösseren Stücken leicht zentrale Nekrose eintritt.

Kann die Frage nach der Lebenswichtigkeit der Nebenniere als entschieden angesehen werden, so sind vielleicht noch die Versuchsergebnisse jener Beobachter, denen es gelang nach Exstirpation beider Nebennieren Tiere am Leben zu erhalten, geeignet irgendwelche Bedenken aufkommen zu lassen. Dass für diese Fälle Operationsfehler (Rücklassen von Nebennierenresten) oder die Anwesenheit accessori-scher Nebennieren in Betracht kommen, unterliegt nach unseren heu-

tigen Erfahrungen wohl kaum einem Zweifel. Dass die accessorischen Nebennieren bei Ausfall der Funktion des Hauptorganes kompensatorisch hypertrophieren, konnten Stilling (274), Velich (285), Wiesel (304), Strehl und Weiss (279) nachweisen. Durch diese Hypertrophie sind sie wohl imstande vikariierend den Funktionsdefekt, der durch den Ausfall des Hauptorganes gesetzt wurde auszugleichen, wenn ihre Zahl eine grössere ist und hinreicht, in der ersten Zeit den Tod des Tieres aufzuhalten, bis die Hypertrophie in ausreichendem Masse erfolgt ist. Damit im Einklange stünde der Befund von Strehl und Weiss (279), die bei ihrer überlebenden Katze accessorische Nebennieren nachweisen konnten, und der Umstand, den früher schon Abelous und Langlois (188) und neuerdings Biedl (41) hervorhoben, dass gerade die meisten überlebenden Tiere weisse Ratten waren, die die doppelseitige Exstirpation meist glänzend überstehen, bei denen das Vorkommen accessorischer Nebennieren ungemein häufig, nahezu Regel ist, und dass die Meerschweinchen, bei denen accessorische Nebennieren zu den Seltenheiten gehören, ausnahmslos den Eingriff nicht überleben. Für diese Annahme kommt gewiss auch in Betracht, dass solche Nebennieren ungemein häufig an verschiedenen Orten angetroffen werden und entweder nicht aufgesucht wurden oder doch der Untersuchung entgangen sind. So gibt Biedl für den einzigen überlebenden Hund Páls zu, dass damals nur die Umgebung des Operationsfeldes abgesucht wurde, da damals der Umstand, dass sich beim Hunde accessorische Nebennieren im Hoden und im Ligamentum latum finden, noch unbekannt war.

Als erwähnenswerter Befund nach Exstirpation der Nebennieren wäre die Beobachtung von Wiesel anzuführen, dass in den kompensatorisch hypertrophischen Knoten am Nebenhoden nur Rindensubstanz und keine Marksubstanz nachgewiesen werden konnte, ein Moment, das uns für das Verständnis der Funktion der Nebenniere und für die Frage, welche Teile des Organes: Rinde- oder Marksubstanz, Lebenswichtigkeit besitzen, von Belang erscheinen muss. Bemerkenswert sind dann die Versuchsergebnisse von Auld (22), die einer Nachprüfung wert wären. Auld fand nämlich bei Katzen, denen er die Nebennieren zweiseitig entfernt hatte, starke Hypertrophie der Thymus und Milztumor, von welchen er die erstere als vielleicht kompensatorisch auffasst.

Nachdem der Beweis, dass die Nebennieren lebenswichtige Organe sind, als endgültig erbracht angesehen werden konnte, blieb noch die Frage offen: welchem von den beiden, in ihrer Anlage ganz differenten Teilen der Nebenniere, der Rinde oder dem Mark, diese Bedeutung für den Tierkörper zufalle. Auch diese Frage erscheint durch die Arbeiten

der neueren Zeit, wenn auch nicht vollständig entschieden, so doch ihrer Lösung wesentlich näher gebracht. A. und H. Christiani (72) fanden bei ihren Versuchen an Ratten, dass die Tiere dann am Leben blieben, wenn nach Exstirpation einer Nebenniere die andere nur z. T. entfernt wurde. Es war oft nur ein kleiner Rest lebenserhaltend und zwar immer nur dann, wenn die Marksubstanz erhalten blieb. Sie halten daher die Marksubstanz für den wesentlichen Teil der Nebenniere. Zu einer gegenteiligen Anschauung gelangt auf Grund seiner Tierversuche Biedl. Er versuchte zuerst bei Selachiern die Suprarenalkörper zu exstirpieren, um auf diese Weise über die Funktion der dem Marke der Säuger entsprechenden Teile Aufschluss zu erhalten. Er musste aber von diesen Versuchen absteigen, da es nicht gelang, den obersten dieser Körper, von Leydig als Axillarherz bezeichnet, der mit der Wand einer grossen Vene sehr innig verwachsen ist zu entfernen, ohne die Vene zu eröffnen. Dagegen gelang es ihm den Interrenalkörper zu entfernen, nach welchem Eingriff die Tiere nach 2—3 Wochen unter ähnlichen Erscheinungen eingingen, wie Säuger nach Exstirpation der Nebennieren, und so zu zeigen, dass die der Nebennierenrinde entsprechenden Elemente das lebenswichtige Organ bei den Selachiern sein dürften. Derselbe Nachweis gelang ihm dann auch bei Säugetieren. Bei Versuchen, die erweisen sollten, der wievielte Teil der Nebenniere zurückgelassen werden müsse, um die Tiere am Leben zu erhalten, ergab sich die Tatsache, dass es sich eigentlich nicht darum handelt, wieviel, sondern was man zurücklässt. Es gelang ihm selbst Tiere am Leben zu erhalten, bei welchen er bloss Teile der Rindensubstanz zurückliess, während sämtliche Tiere, denen die Rinde vollständig entfernt war und nur die Marksubstanz zurückgelassen wurde, zugrunde gingen.

Könnte bei diesen Versuchen Biedls noch der Einwand erhoben werden, dass eine scharfe Trennung von Rinde und Mark und das Belassen nur eines oder des anderen dieser Gewebe nicht möglich sei, oder dass durch den operativen Eingriff die Marksubstanz durch Entfernung der Rinde so geschädigt werde, dass auch sie funktionsuntüchtig und durch ihren Ausfall der Tod der Tiere bedingt wird, wie dies Christiani (72) annimmt, so spricht gegen diese Annahme das Eingehen der Selachier nach Entfernung des Interrenalkörpers, das Überleben der Versuchstiere bei Belassung von Rindensubstanz und endlich der Umstand, dass die akzessorischen Nebennieren, die den Tod des Versuchstieres nach Exstirpation beider Nebennieren hintanzuhalten imstande sind, wie Wiesel (304) gezeigt hat, nur aus Rindensubstanz bestehen. Sollten weitere Beobachtungen die Angaben Biedls bestätigen, so wäre damit der Nachweis geliefert, dass die Tiere zum Überleben keine Marksubstanz, sondern nur Rinde brauchen und dass die

Rinde der allein lebenswichtige Abschnitt der Nebenniere ist, eine Annahme, die, wie später ausgeführt werden soll, auch in dem Umstande eine Stütze findet, dass es nicht gelingt nebennierenlose Tiere durch Nebennierenextrakte am Leben zu erhalten.

Bezüglich der Funktion der Nebennieren wären zunächst einige Angaben erwähnenswert, die für eine, wenn auch noch vollständig unklare Beziehung der Nebennieren zu den Geschlechtsorganen verwertet werden könnten. Für diese von Meckel ursprünglich vertretene Anschauung spricht die Beobachtung, dass bei Missbildungen mit fehlenden Geschlechtsorganen gewöhnlich auch die Nebennieren fehlen. Hultgren und Anderson (166) machen die Angabe, dass kastrierte Kaninchen sich gegen Nebennierenexstirpation widerstandsfähiger verhalten als normale Tiere und Wiesel konnte beobachten, dass die akzessorischen Nebennieren nach Exstirpation der Hauptorgane bei Ratten in der Brunft rascher hypertrophieren. Stilling (275) findet das Gewicht der Nebennieren beim männlichen Kaninchen in der Brunftzeit grösser und auch beim Frosch bedeutende Differenzen, die mit der Paarungszeit zusammenfallen. Er fand bei Sommerfröschen in der Nebenniere im peripheren Teile der Rindenschläuche eigentümliche Gebilde, „Sommerzellen“, die schwinden, wenn die Geschlechtsdrüsen sich zu vergrössern anfangen. Guieyette (145) findet in der Zona fasciculata beim trächtigen Meerschweinchen in den Zellen sehr zahlreiche, grosse Hohlräume. Er glaubt, dass die Zellen dieser Zone während der Schwangerschaft ein Sekret liefern, das sich in den Maschenräumen der Zellen anhäuft und sie zum Platzen bringt. Die Nebenniere würde seiner Auffassung nach ein während der Schwangerschaft aktiv werdendes Organ sein.

Dass den Nebennieren entgiftende Eigenschaften zukommen, die für den Bestand des Organismus von wesentlicher Bedeutung sind, wird wohl allgemein angenommen, wenn auch der strikte Nachweis für diese Funktion der Organe nicht erbracht erscheint. Nach Gourfein (130), der den Nebennieren nur antitoxische Eigenschaften zuspricht, gehen der Nebennieren beraubten Tiere zugrunde, weil sich eine toxische Substanz, die normalerweise durch die Nebennieren neutralisiert wird, im Körper anhäuft. Extrakte aus dem Blute und den Organen nebennierenloser Tiere wirken für andere Tiere als Gifte und töten sie unter denselben Erscheinungen wie bei Nebennierenexstirpation. Ganz analoge Wirkungen erhielt er nach intravenöser Injektion eines Extraktes aus den Nebennieren; diese Substanz sammelt sich, wie er annimmt, bei Tieren ohne Nebennieren in den Organen, besonders in der Leber an. Extrakte aus den Geweben entnebennierter Tiere enthalten dieselben Giftstoffe wie die Nebennieren. Nach ihm wirkt die toxische Substanz aus den Nebennieren vorwiegend auf das Nervensystem. Dass das Blut nebennieren-

los gemachter Tiere giftig ist, bestätigt auch konform den früheren Angaben von Supino, Boinet (49) und Langlois (188) neuerdings Biedl (41). Damit im Einklange stünde die Beobachtung von Mosse (217), der mit Organauszügen eines typischen Falles von Morb. Addisoni starke Giftwirkung für Mäuse nachweisen konnte, während Organextrakte eines an Nephritis krank gewesenen Menschen ungiftig waren. Am wirksamsten waren Extrakte aus der Milz und den Nebennieren, weniger wirksam Leberextrakt.

Weniger Beweiskraft dürfte den Versuchen von de Domenicis (89) zugesprochen werden, der aus dem Umstande, dass es ihm nicht gelang, Tiere, denen er vorher eine Nebenniere transplantierte, nach der Exstirpation der anderen am Leben zu erhalten, und dass nach Transplantation beider Nebennieren oder nach Exstirpation einer und Exstirpation der anderen Nebenniere zur Hälfte die Versuchstiere zugrunde gehen, schliesst, dass den Nebennieren keine entgiftende Funktion zufalle. Wenn wir uns die positiven Resultate der Transplantation und die zahlreichen vorliegenden Beobachtungen vor Augen halten, die zeigen, dass es gelingt, Tiere mit einem ganz geringen Bruchteile der Nebenniere am Leben zu erhalten, so dürfte der Tod der Versuchstiere de Domenicis vielleicht auf die angewandte Operationsmethode oder sonstige Momente zurückzuführen sein.

Ebensowenig könnte aus den Beobachtungen von Lewin (195), und Vollbracht (300) nach irgendwelcher Richtung hin ein Schluss gezogen werden. Lewin fand, dass das Blut entnebennierter Hunde in geringem Grade blutdrucksteigernd wirkt und Vollbracht konstatierte in einem Falle von Morb. Addisoni, dass Injektion von Cerebrospinalflüssigkeit bei Hunden leichte Drucksteigerung hervorrief.

Dass den Nebennieren eine innere Sekretion zukommt, ist als feststehend anzusehen. Auch die letzten Zweifel, die gegen diese Annahme geltend gemacht werden konnten, können durch die Arbeiten der neueren Zeit als beseitigt angesehen werden. Durch den Nachweis, dass Extrakte dieses Organes eine bestimmte physiologische Wirkung haben, war der Nachweis für die innere Sekretion der Nebenniere wohl schon als erbracht anzusehen. Eine weitere Stütze erfuhr die Lehre von der inneren Sekretion durch den von Cybulski geführten Nachweis, dass die wirksame Substanz der Nebenniere sich nicht erst im herausgenommenen Organe bildet, sondern schon intravital entsteht. Durch den von ihm geführten Nachweis, dass die wirksame Substanz der Nebenniere sich auch im Nebennierenvenenblut der lebenden Tiere vorfindet, ist die innere Sekretion des Organes direkt erwiesen. Zu derselben Anschauung gelangen auch Salvioli und Pezzolini (254). Lewandowski (196) wendet allerdings ein, dass zur Erzielung der Blutdrucksteigerung

grosse Mengen von Nebennierenvenenblut notwendig sind, und er zeigt, dass jedem venösen Blute eine Blutdruck steigernde Wirkung zukommt. Demgegenüber konnte aber Biedl, der die Versuchsergebnisse Cybulskis bestätigt, den Nachweis führen, dass die Menge der wirksamen Substanz nach den Innervationsverhältnissen variiert. Er konnte bei seinen Versuchen über die Innervation der Nebenniere neben gefässerengenden und gefässerweiternden Nerven auch unzweifelhaft sekretorische Fasern für die Nebenniere nachweisen, die im Nervus splanchnicus, resp. im rechten Nerv suprarenalis verlaufen. Reizung dieser Nerven bewirkt, dass die im Nebennierenvenenblut vorhandenen glänzenden Körnchen (Pfaundler) nicht mehr zusammengeballt und auf fein granuliertem Protoplasma gruppiert, sondern einzeln ausgeschieden werden. Dreyer (90) kann diese Angabe bestätigen. Es gelingt ihm durch elektrische Reizung der N. splanchnici in der Bauchhöhle die wirksame Substanz im Nebennierenvenenblute zu vermehren (nach der Grösse der physiologischen Wirksamkeit des Blutes beurteilt). Durch diese Versuche müssen wohl die letzten Bedenken, die gegen die Annahme einer inneren Sekretion der Nebenniere geltend gemacht werden können, als beseitigt angesehen werden.

Die 1894 von Oliver und Schäfer und dann von Cybulski und Szymonowicz konstatierte Tatsache, dass Extrakte aus Nebennieren intravenös anderen Tieren injiziert, eine enorme Steigerung des Blutdruckes und Verlangsamung der Herztätigkeit hervorrufen, ist seither wiederholt bestätigt worden. Auch über die Ursachen der Drucksteigerung liegen genügende Erfahrungen vor.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass für die Drucksteigerung mehrere Momente von Belang sind. Zunächst die Kontraktion der peripheren Gefässe. Diese erfolgt nur an den Kapillaren, bzw. kleinsten Gefässen, nicht aber an den grösseren. Sie wird bedingt durch direkte Einwirkung der wirksamen Substanz der Nebennierenextrakte auf die Gefässwand ohne Vermittelung nervöser Elemente: denn es gelingt auch beim Hühnerembryo, bei dem Ganglienzellen in den Gefässwänden noch fehlen, die Gefässe zur Kontraktion zu bringen. Sie erfolgt auch, wie Biedl (41) zeigen konnte, wenn das Zentralnervensystem zerstört und so eine Wirkung der vasomotorischen Zentren völlig ausgeschlossen ist, wobei vielleicht die Gefässe unter Vermittelung peripherer Ganglienzellen zur Kontraktion gebracht werden. Salvioli (252) konnte zeigen, dass Injektion von Nebennierenextrakt in eine vollständig von Nervenzentren isolierte Hundepfote starke Veränderung der Gefässe hervorruft und konnte dieselbe Wirkung auch an Kapillargefässen unter dem Mikroskop konstatieren. Auch Boruttau (51) hält die vaso-konstriktorische Wirkung für grösstenteils peripherer Natur. Für die Kontrak-

tion der Gefässe kommt aber auch, wie Velich (296) zeigen konnte, die Erregung der vasomotorischen Zentren in Betracht.

Velich (295) konnte dann zeigen, dass die Blutdrucksteigerung im grossen und kleinen Kreislauf verschieden ist, dass im kleinen Kreislauf nach intravenöser Injektion von Nebennierenextrakt nur geringe Drucksteigerung eintritt, die nicht bedingt ist durch Kontraktion der Lungengefässe, sondern durch den Umstand, dass das rechte Herz aus dem hyperämisch gewordenen Gehirn mehr Blut empfängt und das linke Herz sich nicht genügend entleert. Zu demselben Resultate gelangt Gerhard (121) bei seinen Versuchen mit Suprarenin. Auch er sieht die geringe Drucksteigerung im kleinen Kreislaufe nicht durch Kontraktion der Lungengefässe oder durch Rückstauung vom linken Vorhofe aus bedingt an, sondern dadurch verursacht, dass durch die hochgradige Gefässverengung im grossen Kreislauf aus den nicht verengten Gefässen dem Herzen mehr Blut zufliesst. Ebenso wenig wie die Lungengefässe beteiligen sich auch die Gehirngefässe an der allgemeinen Gefässkontraktion, was auch an den Gefässen des Augenhintergrundes direkt beobachtet werden kann. Gottlieb (129) gesteht der wirksamen Substanz der Nebennieren nur einen äusserst geringen Einfluss auf die Lungengefässe zu.

Als weiteres Moment für die Blutdrucksteigerung kommt neben der Kontraktion der Gefässe eine direkte Wirkung der Nebennierenextrakte auf das Herz in Betracht. Die zuerst von Oliver und Schäfer angenommene grössere Leistungsfähigkeit des Herzens bei Einwirkung von Nebennierenextrakt fand durch die Untersuchungen von Gottlieb ihre volle Bestätigung. Es gelang ihm zu zeigen, dass die Nebennierenextrakte das Herz nach minutelangem, fast vollständigem Stillstand durch Chloralhydrat wieder zu energischen und frequenten Pulsen anregen. Es gelang ihm ferner zu zeigen, dass auch am isolierten Säugetierherzen, wo jede Gefässwirkung ausgeschlossen werden kann, durch Nebennierenextrakt eine Verstärkung und Beschleunigung der Herzaktion nebst Blutdrucksteigerung erzielt werden kann. Er konnte am überlebenden Katzenherzen eine bedeutende Verstärkung des Herzschlages konstatieren. Er schliesst, dass dem Herzen an der Blutdrucksteigerung durch Nebennierensubstanzen die grösste Rolle zufällt. Die Nebennierenextrakte steigern die Erregbarkeit des Herzmuskels nicht, wohl aber sind sie ein ungemein energischer Reiz auf die motorische Gangliengruppe des Herzens. Die Angaben Gottliebs (129) über die direkte Beeinflussung des Herzens bestätigen Gerhard (121), Biedl (41), Takamine (283), Boruttau (51), Clopatt (41).

Als Ursache für die nach Injektion von Nebennierenextrakten gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung auftretende Änderung der Schlag-

folge des Herzens wird übereinstimmend eine Wirkung der Extrakte auf den Vagus angenommen. Velich (295) konnte zeigen, dass die nach Injektion von Nebennierensubstanz auftretende Pulsverlangsamung schwindet und die Blutdrucksteigerung mit einer Acceleration des Pulses einhergeht, wenn die N. vagi durchtrennt werden oder wenn durch starke Curaredosen die Zentren dieser Nerven gelähmt werden. Boruttau konnte konstatieren, dass der durch direkte Einwirkung auf das Herz bedingten Pulsbeschleunigung bald infolge von Vagusreizung Pulsverlangsamung folge. Gerhard nimmt für die Pulsfrequenz Vagus- und Acceleransreizung als nebeneinander bestehend an und zwar so, dass im Beginne der Drucksteigerung erstere, später letztere überwiegt.

Ob die Zentren des Vagus direkt durch den Nebennierenextrakt erregt werden oder ob die Erregung durch die gleichzeitig auftretende starke Drucksteigerung bewirkt wird, ist derzeit nicht entschieden. Gerhard nimmt letzteren Modus als möglich an, Biedl sieht in beiden Momenten die Ursache für die Pulsverlangsamung.

Ausser der Gefäss- und Herzwirkung kommt der wirksamen Substanz der Nebenniere noch ein Einfluss auf die quergestreifte und glatte Muskulatur des Körpers zu. Unter Einwirkung der Nebennierenextrakte wird die Zuckungskurve des Muskels steiler und verliert selbst bei Anwendung grösserer Dosen Curare diesen Charakter nicht. Boruttau konnte zeigen, dass die Zuckungskurven am Muskel durch Nebennierenextrakte in ähnlicher Weise beeinflusst werden, wie durch Ermüdung und nimmt an, dass dies durch direkte Beeinflussung der Muskelsubstanz zustande kommt. Takamine spricht dem Adrenalin eine energische Wirkung auf das Muskelsystem im allgemeinen, besonders auf die Gefäss- und Herzmuskulatur zu. Lewandowski (196) konnte die Wirkung der Nebennierenextrakte auch für die glatten Muskelfasern der Haut und des Auges, soweit sie vom Sympathikus versorgt werden, feststellen, eine Angabe, die Boruttau für den Dilator pupillae bestätigen konnte. Langley (187) konnte als Nebennierenwirkung bei grösseren Dosen Lähmung des Sphinkters der Cardia, Darmlähmung, Zurückziehen der Membrana nictitans, Öffnung der Lidspalte, Kontraktionen des Uterus, des Vas deferens, der Samenbläschen, Kontraktionen und Lähmung des Sphincter ani konstatieren. Er schliesst, dass der Nebennierenextrakt teils lähmend, teils kontrahierend auf die glatte Muskulatur wirkt. Da die Wirkung einesteils auch unverändert eintritt nach völliger Degeneration der zugehörigen postganglionären Fasern, ist, wie er annimmt, in diesen Fällen und vielleicht in allen die Wirkung auf die Muskulatur eine direkte. Die Kontraktion des Darmes konnte auch Salvioli (252) an einer herausgeschnittenen Darmschlinge

konstatieren und fasst sie als Muskelwirkung des Nebennierenextraktes auf. Auch Boruttau (51) konstatiert eine Beeinflussung des Darmes, nimmt aber an, dass sie durch Erregung hemmender Apparate bedingt ist. Diese Annahme Boruttaus erscheint jedoch nicht sehr plausibel, wenn man bedenkt, dass die Wirkung des Nebennierenextraktes für den Dilator pupillae, für die Arrectores pilorum, für die Muskeln, die die Stacheln des Seeigels zur Aufrichtung bringen etc. etc., nachgewiesen ist, Befunde, die die Annahme einer direkten Beeinflussung auch der Darmmuskulatur nahelegen müssen.

Über das Auftreten der wirksamen Substanz der Nebenniere liegen Angaben von Svehla (280) und von Moore und Purinton (221) vor. Svehla konnte beim Rinde schon im embryonalen Leben in der Thymus, in der Schilddrüse und in den Nebennieren die blutdrucksteigernde Substanz nachweisen, die beim menschlichen Embryo noch fehlt. Sie findet sich erst bei schon ausgetragenen menschlichen Früchten in der Nebenniere, aber schwächer als bei Erwachsenen. Bei Kindern zeigt die stärkste Wirkung die Thymus, dann die Schilddrüse und dann die Nebenniere, beim Erwachsenen wirkt die Nebenniere stärker wie die beiden anderen. Moore und Purinton konnten bei 4 bis 5 monatlichen menschlichen Embryonen und bei Neugeborenen weder die blutdrucksteigernde Substanz noch die mit Eisensalzen sich grün färbende Substanz nachweisen.

Erwähnenswert wäre noch eine Angabe von Langlois (189), der findet, dass man die vasomotorische Wirkung der Nebennierenextrakte, die nur vorübergehend ist, verlängern kann, wenn man das Tier der Kälte aussetzt und dadurch die Oxydationsvorgänge verlangsamt.

Von grosser Wichtigkeit erscheint die Beantwortung der Frage, von welchem Teile der Nebenniere: von der Rinde oder vom Mark, die wirksame Substanz geliefert wird, in welchem Teile des Organes die innere Sekretion stattfindet. Die Schwierigkeit derartiger Untersuchungen leuchtet ohne weiteres ein, wenn man bedenkt, dass eine scharfe Trennung von Rinde und Mark undurchführbar ist und daher diese Substanzen nie so rein zur Anwendung gelangen können, um einwandfreie Versuchsergebnisse zu ermöglichen.

Oliver und Schäfer, die sich mit dieser Frage beschäftigten, konnten zeigen, dass die Marksubstanz die wirksamere ist, dass die Rindenextrakte viel geringere Wirkung haben. Zu demselben Resultate gelangen Salvioli und Pezzolini (254): Extrakte aus der Marksubstanz sind ungleich giftiger, bewirken eine stärkere und länger dauernde Steigerung des Blutdruckes, beschleunigen die Systolen des Herzens und machen sie schwächer, während Extrakte der Rinde die Systolen verlangsamen. Der Einwand, dass bei den Versuchen mit

Rindensubstanz dieser Markelemente beigemischt und diese die Ursache der Drucksteigerung waren, erschien a priori naheliegend. Einen wesentlichen Fortschritt in unserer Erkenntnis bedeuten daher die Untersuchungen von Swale-Vincent (281), der an Tieren seine Versuche anstellte, bei welchen beide Nebennierenbestandteile getrennt liegen. Er konnte für die Selachier nachweisen, dass der Extrakt aus dem Intrarenalkörper unwirksam ist, während der Extrakt aus den Suprarenalkörpern deutlich blutdrucksteigernde Wirkung besitzt. Einen weiteren wesentlichen Schritt unserer Erkenntnis bedeuten dann die Untersuchungen von Biedl und Wiesel (43). Ausgehend von der Erwägung, dass die Marksubstanz der Nebennieren sich aus chromaffinen Zellen aufbaut, untersuchten sie letztere Substanz auf ihre Wirkung. Sie fanden, dass schon minimale Mengen eines Extraktes von chromaffinen Zellen, den sie durch Verreiben der Nebenkörper des Sympathikus von Kindern und Foeten gewannen, genügen, um intravenös injiziert dieselbe Wirkung auf den Kreislauf zu produzieren, wie der Extrakt der Nebenniere: sie wirken blutdrucksteigernd, pulsverlangsamend, vasokonstriktorisch und tonisierend. Sie fassen die chromaffinen Zellen als drüsenähnliche Zellen mit innerer Sekretion auf und sehen die morphologische Grundlage der gemeinsamen Wirkung in der gemeinsamen Gewebsformation, welche sich histologisch durch Chromaffinität und genetisch durch die Abstammung aus sympathischen Bildungszellen charakterisiert. Die chromaffinen Zellen besitzen eine hohe physiologische Dignität, deren bis nun bekannte Funktion (Beeinflussung des Gefäßtonus) vollständig unabhängig von der Rinde der Nebenniere abläuft und allen chromaffinen Zellen zukommt, ob dieselben als Marksubstanz in der Nebenniere lagern oder, von dieser weit entfernt, im Sympathikus eingebettet sind oder ihm anliegen.

War einerseits der Nachweis erbracht, dass die Nebennieren lebenswichtige Organe sind, andererseits erwiesen, dass ihnen eine innere Sekretion zukommt, sie ein Sekret von bestimmter physiologischer Wirkung liefern, so war es naheliegend, in dem Ausfall dieser Funktion die Todesursache nach Nebennierenexstirpation zu suchen. In der Tat hat schon Cybulski angenommen, dass die nebennierenlosen Tiere durch Ausfall der blutdrucksteigernden Substanz am absinkenden Blutdruck zugrunde gehen. Diese Annahme musste dadurch an Wahrscheinlichkeit gewinnen, dass der strikte Nachweis, dass den Nebennieren entgiftende Eigenschaften zukommen und die Tiere nach Exstirpation derselben an einer Intoxikation zugrunde gehen, bisher noch nicht erbracht werden konnte und die Berechtigung, aus dem Symptomenbilde allein, das nebennierenlose Tiere bieten, auf eine Intoxikation zu schliessen, entschieden in Abrede gestellt werden muss. Auch die angeführte Ähn-

lichkeit der Bilder bei Curarevergiftung und bei Nebennierenexstirpation erwies sich nicht als stichhaltig. Eine weitere Stütze musste diese Anschauung gewinnen, als es gelang nachzuweisen, dass Injektion von Nebennierenextrakt bei nebennierenlosen Tieren eine Drucksteigerung hervorzurufen vermag. Als bewiesen allerdings hätte diese Auffassung nur dann angesehen werden können, wenn es gelungen wäre, nebennierenlose Tiere durch Einwirkung von Nebennierenextrakt dauernd am Leben zu erhalten. Dieser Beweis ist aber bisher nicht gelungen. Denn vorübergehende Blutdrucksteigerung und Besserung des Zustandes erzielt man auch bei aus anderen Ursachen moribunden Tieren durch Nebennierenextrakte und durch Einverleibung dieser Extrakte gelingt es nicht, nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten. Hultgren und Anderson (166) gelang eine Verlängerung der Lebensdauer durch Nebennierenextrakte um maximal 24 Stunden. Auch Strehl und Weiss (279) gelang es, nur Ausfallserscheinungen auszugleichen, die Tiere aber nicht am Leben zu erhalten. Biedls (42) Versuchstiere gingen alle ein, obwohl er sie vorher mit Nebenniere fütterte, dann nach der Exstirpation der Nebennieren wieder Nebennierensubstanz fütterte oder subkutan injizierte. Es ist also derzeit die Annahme, dass der Tod nach Nebennierenexstirpation durch Ausfall der blutdrucksteigernden Substanz erfolgt, durchaus nicht erwiesen, es sprechen die vorliegenden Beobachtungen vielmehr dafür, dass der Bestand des Lebens an andere Funktionen der Nebenniere gebunden ist. Es sind diese Versuchsergebnisse ein weiterer Beweisgrund für die Annahme, dass der lebenswichtige Teil der Nebenniere nicht das Mark sein kann, das die blutdrucksteigernde Substanz liefert, sondern die Rinde.

Nach allen vorliegenden Untersuchungen über den Bau und die Funktion der Nebenniere kann als feststehend die Tatsache angesehen werden, dass die Nebenniere ein lebenswichtiges Organ ist und dass ihr eine innere Sekretion zukommt. Es ist ferner bisher im hohen Grade wahrscheinlich gemacht, dass Rinde und Mark eine verschiedene physiologische Dignität besitzen, dass der bis nun erwiesene Einfluss der Nebenniere auf den Tonus der Gefäße und Muskeln abhängig ist von dem Marke der Nebenniere, das allem Anscheine nach genetisch und anatomisch von der Nebennierenrinde zu trennen und sympathischen Ursprungs ist (Biedl, Wiesel). Es beruht jedoch die Lebenswichtigkeit des Organes nicht in der Funktion des Markes und ist der Tod der Tiere nach Nebennierenexstirpation nicht durch den Ausfall der inneren Sekretion des Organes und den Weg-

fall ihres tonisierenden Einflusses bedingt. Allem Anscheine nach ist der eigentlich lebenswichtige Teil der Nebenniere ihre Rindensubstanz (Biedl), die von der Marksubstanz scharf zu trennen ist, histologisch das Bild einer Drüse hat, und epithelialen Ursprungs ist (Wiesel). Vermutlich hat die Rinde die Aufgabe, im Körper entstehende giftige Substanzen zu entgiften und führt der Ausfall dieser entgiftenden Funktion den Tod der Tiere nach Nebennierenexstirpation durch Intoxikation herbei.

Wenn für diese letztere Annahme auch der strikte Nachweis noch nicht erbracht werden konnte, so sprechen doch das Experiment und die Beobachtung der Klinik für sie, so dass so ziemlich alle Autoren zu ihr hinneigen. So kommt Boruttau zu dem Schlusse, dass den Nebennieren eine positive und negative Rolle zufällt: sie zerstören schädliche Produkte der Muskeltätigkeit (Ermüdungsstoffe?) und erzeugen dagegen Verbindungen, welche der Regulation der Ernährung und Innervation des motorischen Apparates dienen. Nach Huismans (165) hat die Nebenniere die Aufgabe, gewisse bei der Darmfäulnis und Muskelarbeit entstandene toxische Stoffe (Brenzcatechin, Phosphormilchsäure u. a.) an sich zu ziehen, in unschädliche Substanzen überzuführen und für die Ausscheidung durch den Urin vorzubereiten. Biedl stützt sich auf die Analogie mit den Epithelkörpern, die auch epithelialen Ursprungs sind, deren Sekret wir nicht kennen und deren Exstirpation ebenfalls den Tod der Tiere herbeiführt. Er vermutet, dass gleich diesen auch der Nebennierenrinde die Aufgabe zufällt, ein Gift aus dem Körper heranzuziehen, es zu entgiften und als ungiftiges Produkt in den Kreislauf zurückzuführen.

Vielleicht mit den entgiftenden Funktionen der Nebenniere in Zusammenhang steht die neuerdings erhobene interessante Tatsache, dass nach Injektion von Nebennierenextrakten Glykosurie auftritt, wie dies durch Blum (45), Singer (265), Herter (156), Herter und Wake mann (159) konstatiert werden konnte. Singer erhielt nach subkutaner und intravenöser Injektion von Suprarenin Glykosurie. Blum fand bei Kaninchen und Hunden nach subkutaner Injektion verschiedener Nebennierenextrakte (Hammel, Hund, Kalb, Mensch) bei allen seinen Versuchstieren — mit Ausnahme eines einzigen Falles, der vielleicht mit zu geringer Dosis behandelt wurde — Zuckerausscheidung. Die Glykosurie trat auch auf, wenn die verwendeten Nebennieren der dem Versuchstiere gleichen Tiergattung entnommen waren. Er fand das Auftreten der Zuckerausscheidung nicht nur bei kohlehydratfreier Nahrung, sondern auch im Hunger und sogar im Hunger zu Zeiten, zu welchen längst alles Glykogen aus der Leber verschwunden ist. Die Glykosurie,

die eine beträchtliche ist (bei Kaninchen bis 6%, bei fleischgefütterten Hunden bis 4%), hält nach seinen Beobachtungen meist nur Stunden, öfter 2—3 Tage an. Durch fortgesetzte Injektion kann man es seiner Angabe nach zu einem kontinuierlichen Zuckerfluss, einer richtigen Zuckerruhr bringen. Verfütterung von Nebennieren war in seinen Versuchen ohne Effekt. Zu nahezu übereinstimmenden Resultaten gelangen Herter und Wakemann. Sie fanden, dass Nebennieren per os gegeben nur zu geringer Zuckerausscheidung führen, dass subkutane oder intraperitoneale Injektion von Adrenalin zu starker Glykosurie führt (intraperitoneal als Maximum 9,1%), dass aber die stärkste Wirkung bei direkter Applikation des Adrenalins auf das Pankreas erzielt wird. Dagegen gelang es ihnen nicht durch wiederholte Applikation dauernde Glykosurie zu erzielen. Sie fanden den Zuckergehalt des Blutes während der Glykosurie erhöht. Ebenso führt nach ihren Beobachtungen mechanische Zerstörung der Nebenniere, Exstirpation derselben oder Unterbindung ihrer Gefäße zur Zuckerausscheidung durch den Urin und zur Vermehrung des Zuckergehaltes des Blutes. Die Glykosurie trat in Kontrollversuchen mit Unterbindung der Gefäße der Milz oder der Gefäße einer Dünndarmschlinge nicht ein. Sie fanden aber auch Glykosurie, wenn andere Organe (Leber, Milz, Nieren, Gehirn) mit Adrenalin bepinselt wurden, jedoch nicht so intensiv wie bei Applikation auf das Pankreas, erhielten aber auch nach Exstirpation des Pankreas und intraperitonealer Injektion von Adrenalin Glykosurie, oder durch Berührung des Pankreas mit Lösungen von Cyankali und salicylsaurem Natron.

Nach diesen Beobachtungen würden die Nebennieren in gewissen Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel stehen. Blum, der die durch Injektion von Nebennierenextrakten bedingte Blutdrucksteigerung als Ursache der Erscheinung ausschliessen zu können glaubt, sieht die Glykosurie durch eine toxische Einwirkung auf ein oder mehrere, dem Kohlehydratstoffwechsel vorstehende Organe bedingt an. Er geht von der Annahme aus, dass die Nebenniere so wie die Schilddrüse die Aufgabe hat, zugeführte Toxine intraglandulär zu entgiften. Gelangen die toxischen Substanzen in die Nebennieren, werden sie von ihr gebunden, umgeändert, aber nicht ganz entgiftet, und gelangt so das Toxicum wieder in den Körper — Insuffizienz der Nebenniere —, so entsteht bei vorübergehendem Entgleiten des Giftes Glykosurie, bei dauernder Insuffizienz der Nebenniere Diabetes. Herter und Wakemann suchen in nervösen Momenten die Ursache der Zuckerausscheidung. Croftan (82) konnte aus wässerigen Auszügen der Nebenniere und Fällung derselben mit Ammonsulfat eine Substanz darstellen, die Stärkelösung verzuckert und Maltose oder Glukose oder beide Zuckerarten bildet. Die Menge nimmt zu mit der Menge der Substanz und der Dauer der Ein-

wirkung. Alkohol scheint das glukosebildende Ferment zu zerstören. Er glaubt, dass die Nebennieren entweder durch innere Sekretion das Ferment sezernieren oder die diastatischen Fermente des Blut- und Lymphstromes zurückhalten und so regulierend auf die Menge der diastatischen Fermente im Körper wirken.

Wenn auch durch diese Untersuchungen irgend ein abschliessen- des Ergebnis über den Zusammenhang von Nebennierenfunktion und Umsatz der Kohlehydrate nicht erbracht erscheint, so sind durch sie doch neue und interessante Gesichtspunkte gewonnen. Es sprechen diese Tatsachen für die ursprünglich von Lubarsch vertretene, doch wenig beachtete Annahme, dass den Nebennieren den Stoffwechsel beeinflussende Funktionen zukommen. Auch wird durch sie der Frage nähergetreten werden müssen, ob die Nebennieren für den Diabetes mellitus irgendwelche Bedeutung besitzen. Blum steht nicht an, den sogenannten Bronzediabetes als eine Nebennierenstörung anzusprechen. Weiteren Untersuchungen muss es vorbehalten bleiben, auch in diesen Fragen Klärung zu bringen.

Von geringerem Interesse sind die Ergebnisse der chemischen Forschung über das wirksame (blutdrucksteigernde, tonisierende) Prinzip der Nebennieren, die auch zu keinen übereinstimmenden Resultaten führten. Okerblom (222) konnte aus den Nebennieren Xanthin, Methylxanthin, Hypoxanthin und wahrscheinlich Epiguanin darstellen. Guanin konnte er nicht finden. Abel (1) stellt aus den Nebennieren eine Substanz, das Epinephrin, dar, das seiner Meinung nach die wirksame, blutdrucksteigernde Substanz der Organe repräsentiert. Das Epinephrin von der vermutlichen Formel $C_{17}H_{15}NO_4$ soll den Alkaloiden oder Pyridinbasen angehören (Abel und Crawford). Im Gegensatz hierzu findet Fürth (115) die Formel für die wirksame Substanz $C_8H_7NO_2$ oder $C_8H_9NO_2$ und glaubt, dass sie wahrscheinlich ein hydriertes Dioxypyridin sei. Er nennt seine wirksame Substanz Suprarenin und glaubt, dass sein Suprarenin und das Epinephrin Abels differente Substanzen seien und dass die Wirkung von Epinephrin nur auf Verunreinigung mit Suprarenin beruhe. Abel gibt dann zu, dass sein Epinephrin ein denaturiertes Suprarenin sei, aber nicht eine von dem Suprarenin gänzlich verschiedene Substanz. Takamine stellt sein Adrenalin als wirksame Substanz dar von der empirischen Formel $C_{10}H_{15}NO_8$, die in Lösung mit Eisenchlorid eine grüne, mit Jod eine rote Färbung gibt. Ihm schliesst sich Aldrich (14) an, der auch das Adrenalin als die wirksame Substanz ansieht und nur das Epinephrin und Suprarenin als oxydiertes oder sonst verändertes Adrenalin anspricht. Moore und Purinton (213) sehen in allen nur ein Gemenge von wirksamen und unwirksamen Substanzen und stellen sich ein eigenes viel stärker wirk-

sames Extrakt aus Nebennieren von Ochsen und Schafen dar. Gürber (144) gelang es aus der Nebenniere eine kristallinische Substanz mit blutdrucksteigernden Eigenschaften und daneben einen zweiten Körper mit entgegengesetzter Wirkung darzustellen.

Batelli (27) bestimmte auf kalorimetrischem Wege die Adrenalinmenge aus den Auszügen zerriebener Nebennieren verschiedener Tiere.

Die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung mögen hier nur insoweit Erwähnung finden, als sie für den Morbus Addisoni von irgendwelchem Belange sein können, oder irgendwelche neue interessante Beziehungen der Nebenniere zu anderen Organen und ihren Erkrankungen betreffen.

Pansini und Benenati (229) fanden in einem Falle von Tuberkulose beider Nebennieren und Addisonischen Symptomen Vergrösserung der schon geschrumpften Thymus, Hypertrophie der Schilddrüse, Zirbeldrüse und Milz. Diese Hypertrophie fassen sie nicht als eine zufällige, sondern als eine kompensatorische auf, die unter besonderen Verhältnissen (jugendliches Alter, langsamer Verlauf, vielleicht besondere embryologische Verhältnisse) sich einstellt. Einen Fall von Morbus Addisoni mit Persistenz der Thymus hatte früher schon Star mitgeteilt. Nach dem ungemein seltenen Vorkommen der Persistenz der Thymus und von Veränderungen der Milz, Schilddrüse und Zirbeldrüse bei Morbus Addisoni dürften die Befunde von Pansini und Benenati wohl zufällige, und ihre Schlussfolgerungen nicht zutreffende sein.

Ebensowenig könnte man der Anschauung Linsers (200) beipflichten, der den Nebennieren einen Einfluss auf die Entwicklung des Riesenwachses zuschreibt, wenn auch die Annahme, dass den Nebennieren, bei ihrem Einfluss auf die Gefässe und der Bedeutung der Gefässe und der Zirkulationsanomalien für Wachstumsstörungen des Körpers, ein Einfluss für Wachstumsstörungen zukommen könnte, nicht so ohne weiteres von der Hand gewiesen werden kann. Linser konnte bei einem 5½-jährigen Knaben, der den Eindruck eines 16—18-jährigen machte und ein aus der Nebenniere hervorgegangenes Hypernephrom hatte, Wachstumsstörungen finden, die er als wirkliches Riesenwachstum auffasst. Er nimmt an, dass ausser den Blutdrüsen auch die Nebennieren Einfluss auf die Entwicklung des Riesenwachses haben, dass alle diese Drüsen untereinander in Zusammenhang stehen, sich gegenseitig beeinflussen, dass beim Riesenwuchs Tumoren dieser Drüsen, beim Zwergwuchs dagegen Hypoplasieen oder Aplasieen eine Rolle spielen.

Czerny (84) fand bei fünf Fällen von Hydrocephalus makroskopisch normale Nebennieren, bei welchen die mikroskopische Untersuchung das Fehlen der Marksubstanz ergab. Er glaubt, beide Prozesse in Be-

ziehung bringen zu dürfen und zwar müsse die Entwicklungshemmung — als solche fasst er den Befund an den Nebennieren auf — früher zustande kommen als die Zunahme der Ventrikelflüssigkeit.

Hansemann (152) konnte acht Fälle von angeborener mit Anencephalie zusammenhängender Nebennierenatrophie untersuchen, bei welchen sich nie eine Spur von Morbus Addisoni fand.

Einen kasuistischen Beitrag für das Vorkommen versprengten Nebennierengewebes in anderen Organen bringt Oberndorfer (221), der Nebennierengewebe in der Leber nachweisen konnte. Er sieht die Ursache der Verlagerung nicht in fötalen Vorgängen, wie dies von Schmorl früher schon für Nebennierenkeime in der Leber nachgewiesen wurde, sondern sieht die Ursache der Keimversprengung in seinem Falle in einer pathologischen, gesteigerten Bindegewebsbildung.

Durch das Experiment ist für das Tier die Tatsache wiederholt erhärtet, dass nach Exstirpation einer Nebenniere an der anderen Hypertrophie auftreten kann. Für kompensatorisch hypertrophische Vorgänge an den Nebennieren beim Menschen liegen erst vereinzelte Beobachtungen vor. Zwei einschlägige Beobachtungen bringen Durst (91), und Simmonds (263). Durst fand bei einer an Tuberkulose verstorbenen Kranken neben einer sehr kleinen, atrophischen, zum grössten Teil aus Bindegewebe bestehenden Nebenniere die andere deutlich vergrössert. Simmonds fand die eine Nebenniere papierdünn, kaum 2 Gramm schwer, die andere 6,5 cm lang, 3,5 cm breit und 1,5 cm dick, mit einem Gewicht von 15 Gramm.

Die Frage nach dem Zusammenhange von Nebennierenerkrankung und Morbus Addisoni ist bisher keiner endgültigen Lösung zugeführt. Wenn es auch erwiesen ist, dass in der weitaus grössten Anzahl der Fälle von Morbus Addisoni Veränderungen der Nebenniere, und hier wieder in erster Linie Tuberkulose derselben angetroffen wird, so liegen doch andererseits Beobachtungen von Addisonscher Krankheit und völlig intakten Nebennieren, und Beobachtungen von völliger Destruktion der Nebennieren ohne Addisonsche Symptome intra vitam vor. Die supponierten engen Beziehungen des Sympathikus zur Nebenniere brachten es dann mit sich, dass man dem sympathischen Nervensystem das Hauptaugenmerk zuwandte, in Veränderungen dieser Nerven das Wesentliche der Erkrankung sah und der Erkrankung der Nebennieren selbst nur eine untergeordnete Rolle zuzusprechen geneigt war. Die Untersuchungen des Nervensystems brachten aber gleich widersprechende Resultate wie die Untersuchung der Nebenniere selbst. Die Erfahrung zeigte, dass bei Morbus Addisoni selten ausgesprochene Veränderungen am sympathischen Nervensystem gefunden werden, und dass die in einzelnen Fällen von Morbus Addisoni an diesem Nerven gefundenen

für die Addisonsche Krankheit durchaus nicht typisch sind, sondern sich bei den verschiedensten Zustände nachweisen lassen. In diesem verhältnismässig engen Rahmen bewegen sich die pathologisch-anatomischen Untersuchungen, die zur Lösung dieser Streitfragen angestellt wurden, ohne wesentlich Neues zu erbringen. Eine neue Etappe bedeuten nur die Untersuchungen über die chromaffinen Zellen, die geeignet erscheinen, unsere Anschauungen in neue Bahnen zu lenken.

Eine Reihe von Beobachtungen zeigt, dass pathologische Prozesse einer oder beider Nebennieren vorhanden sein können, ohne dass irgendwelche Addisonschen Symptome aufzutreten brauchen. So berichten Winkel (311) über sieben Fälle von Hypernephromen, Robson (250) über zwei Fälle von Sarkomen der Nebenniere, Peper (232) über ein angeborenes Sarkom der rechten Nebennieren, und Finny (104) über ein Sarkom beider Nebennieren. Karzinomatöse Neubildungen in beiden Nebennieren beobachteten Carriere und Delearde (69), Schittenhelm (258), Reiman (246), Metastasen in beiden Nebennieren nach Carcinoma uteri Hofmeier (162), Karzinome der rechten Nebenniere mit Metastasen Davis, Kulesch. Über einen Fall von Adenoma papillare (Struma maligna) beider Nebennieren berichtet Kulesch, über einen Fall von Struma lipomatosa der Nebennieren Robson.

Tuberkulöse Prozesse beider Nebenniere ohne Addisonsche Symptome beobachteten Bradbury (56), Griffin (134), Achard (6), Vereiterung beider Nebennieren Janowsky (168). Einen Abszess der linken Nebenniere fand Adinsell (8), Tuberkulose und Stein einer Nebenniere Bartels (26). Pawlik (231) fand in einem Falle eine durch Trauma gesetzte hämorrhagische Cyste einer Nebenniere. Einen Fall von Atrophie beider Nebennieren mit Pigmentierung der Baucheingeweide teilt Foà (109) mit, einen Fall von Adenom beider Nebennieren Weinberg (301).

Über Blutungen in die Nebennieren aus den verschiedensten Ursachen berichten Andrewes (19), Batten (33), Garrod und Drysdale (118), Talbot (285), Still (273), Simmonds (263), Laiguel-Lavastine (185), Oppenheim und Loeper (223).

Was nun die Befunde an den Nebennieren in Fällen von Morbus Addisoni anbelangt, so ist in der Mehrzahl der Fälle Tuberkulose vorgefunden worden. Eine solche Erkrankung nur einer Nebenniere lag in den Beobachtungen von Edel (94), Rendu (247) vor, beide Nebennieren waren affiziert in den Fällen von Buszard (65), Christomanos (76), Pförringer (237), Trebitsch (291), Berardi (36), Bramwell (57), Guttmann (148), Bradbury (56), Rendu, Bruno (61), Hamel (151), Zaudy (312), Vollbracht (300), Cominotti (81), Alexander (16), Esser (99), Miklassewski (208),

Eijsselsteijn (97), Försterling (111), Schilling (257), Bury (63), Colman (80), Trevithik (292), Smith (267), Pansini und Benenati (229), Wiesel (304).

Über Atrophie beider Nebennieren bei Morbus Addisoni berichten Philips (238), Bramwell (57), Foá (109), über Atrophie der Nebennierenrinde Ebstein (93), und über Schwund beider Nebennieren Green (133).

Geschwulstbildungen in den Nebennieren bei Addison'scher Krankheit fanden Christomanos (76) (Karzinom beider Nebennieren) Försterling (111) (Retroperitonealkarzinom mit Metastasen in einer Nebenniere), Packard und Dutton Steele (228) (Sarkom des Os femoris mit Metastasen in beiden Nebennieren), Reiman (246) (melanotisches Karzinom bei einem Säugling). Vermutlich Syphilis der Nebennieren lag in den Fällen von Berardi (36), und Bramwell (57) vor.

Den seltenen Fällen von vollständigem Fehlen der Nebennieren bei Morbus Addisoni fügt Bramwell eine neue Beobachtung hinzu.

Keine nachweisbaren Veränderungen der Nebennieren fand Försterling in einem Falle von Addison'scher Erkrankung.

Den bereits vorliegenden Resultaten der älteren Untersuchungen des Nervensystems in Fällen von Morbus Addisoni können auch die neueren Beobachtungen nichts Neues hinzufügen. Durch die Untersuchungen von v. Kahlden, Roloff, Wahncan, Nothnagel, Lanceraux, Babes und Kalindero, Alezais und Arnaud, Posselt, Hawthorne, Suppino, Bramwell, Leichtenstern, Guay, Marchand, Brauer, Hale White, Vas wurden die verschiedensten Befunde am sympathischen Nervensystem erhoben: Zerfall und Atrophie der Ganglienzellen, Pigmentatrophie, Bindegewebswucherung, kleinzellige Infiltrate etc. Diesen Angaben reihen sich neuerdings die positiven Befunde von Edel (94), und Miklaszewski (208) an. Edel fand in seinem Falle den Plexus solaris und das Ganglion semilunare in schwieliges Bindegewebe gebettet und Miklaszewski fand in den Intervertebralganglien und sympathischen Ganglien starke Pigmentierung der Zellen, die Zahl der Zellen verkleinert, dieselben geschrumpft, Farbstoff schlecht aufnehmend. Im Gegensatz zu diesen beiden Beobachtern konnten Philips (238), Esser (99), Rendu (247), Achard (6), Packard (228), Bruno (61), Green (133) und Guttmann (148) an den sympathischen Ganglien und im faserigen Anteile des Nerven keine Veränderungen nachweisen. Pförringer (237) fand nur geringe, belanglose Veränderungen am Plexus solaris (Pigmentatrophie der Ganglienzellen). Durch diese vorliegenden Befunde am sympathischen Nervensystem konnte die Annahme, dass die Addison'sche Erkrankung von Veränderungen dieser Nerven abhängig sei, keine Stütze finden: die Inkonstanz positiver

Befunde, die vollständig negativen Befunde, die Vieldeutigkeit der gefundenen anatomischen Veränderung und das Vorkommen derselben Veränderungen auch in Fällen ohne Addisonsche Symptome musste gerechte Zweifel an ihrer Berechtigung aufkommen lassen.

Besonderes Interesse verdienen daher die Untersuchungen von Wiesel. Er konnte, wie früher schon erwähnt, durch eine Reihe von Untersuchungen den Nachweis führen, dass der Sympathikus ausser dem spezifischen Baumaterialie des Nervensystems einen dritten Bestandteil besitzt, die chromaffinen Zellen, die das alleinige Material sind, aus dem die Marksubstanz der Nebennieren aufgebaut ist. Die Gesamtmasse des chromaffinen Gewebes im menschlichen Körper, die Marksubstanz der Nebennieren mit inbegriffen, ist seiner Auffassung nach ein System von einheitlich funktionierenden Zellen. Wiesel (309) konnte nun fünf Fälle von Morbus Addisoni untersuchen und fand, dass in keinem Falle eine Spur des chromaffinen Systems erhalten geblieben war. Sowohl die Marksubstanz, als auch die chromaffinen Zellen aller anderen Abschnitte des sympathischen Nervensystems waren vollständig untergegangen. Ausserdem fand er an den Ganglienzellen — abgesehen von Pigmentierung und Lipochrombildung —, dass sich einzelne von ihnen mit Chromsalzen braun imprägnieren, eine Veränderung, die er bisher nur in Fällen von Morbus Addisoni nachweisen konnte. In der Erkrankung des chromaffinen Systems sieht er nun das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Addisonschen Krankheit. Stehen auch die Angaben Wiesels bisher vereinzelt da und bedürfen sie noch eingehender Bestätigung, so spricht doch schon eines von Haus aus für sie: ihre Einfachheit und die Möglichkeit, durch sie ungezwungen die bisherigen differenten Befunde bei der Addisonschen Krankheit zu deuten. Sie geben uns aber auch in einfacher Weise Aufschluss über die allseitig postulierten, aber bisher nicht erwiesenen, nahen Beziehungen des sympathischen Nervensystems und der Nebennieren. Das Primäre ist nach Wiesel die Erkrankung des chromaffinen Systems, zu der sich sekundär Veränderungen der übrigen Teile des sympathischen Nervensystems oder der Rinde der Nebennieren hinzugesellen können. Die Erkrankung des chromaffinen Systems selbst kann in dem Marke der Nebenniere oder im Sympathikus einsetzen. So erklären sich ungezwungen die Fälle mit intakten Nebennieren, mit Hypoplasie der Nebennieren oder mit intakten sympathischen Nerven.

Über das Zustandekommen der Pigmentierung bei Morbus Addisoni liegen einige Angaben vor, die im allgemeinen nichts Wesentliches bringen. Sie berühren weniger die Frage —, die so ziemlich als entschieden angesehen werden kann — ob die Nebenniere selbst mit der Bildung oder mit der Zerstörung einer Pigmentvorstufe etwas zu tun hat

oder ob die bei Addisonscher Krankheit vorhandene Pigmentierung denselben Störungen im Bereiche des Sympathikus ihren Ursprung verdankt, wie das Pigment bei anderweitigen Erkrankungen verschiedener Art, als vielmehr die Frage, ob das Pigment aus dem Blute gebildet wird oder in der Haut selbst entsteht. Ehrmann (96) sieht in der Pigmentierung bei Morbus Addisoni nur eine Übertreibung der normalen Pigmentierungsvorgänge, wie sie auch bei Intoxikationen z. B. angetroffen werden kann, und findet Schädigungen der Gefäßwand an den pigmentierten Stellen der Schleimhaut. Decastello (86) weist darauf hin, dass Anomalien in der Pigmentverteilung direkt durch Erkrankungen des Nervensystems bedingt werden können. Für die Einwanderung des Pigmentes aus dem Blute spricht sich Pförringer aus, der in histologischen Schnitten der Haut Pigmentschollen im Cutisgewebe, und solche und Körnchen in den Gefäßen, frei oder in Blutkörperchen eingeschlossen, nachweisen konnte, ein Befund, den v. Kahlden früher für die Zungenschleimhaut erheben konnte. An einzelnen Stellen war in den Schnitten der Austritt von Pigment aus den Gefäßen direkt zu beobachten. Aus dem Blute gelangt, wie er annimmt, das Pigment direkt oder vermittelt von Bindegewebszellen in die Epithelien. Gegen die Annahme der Abstammung des Pigmentes vom Blute selbst, wie es von Nothnagel, Riehl, v. Kahlden angenommen wurde, würden die Befunde von Miklaszewski (208), und Bruno (61) sprechen, die das Pigment eisenfrei fanden. Castaigne (70) findet zwei voneinander unabhängige, verschiedene Pigmente, von denen eines die Eisenreaktion gibt, während das andere dem gewöhnlich bei Morbus Addisoni vorfindlichen entspricht. Berardi (36), der in seinem Falle im Blute Pigment weder frei noch in Leukocyten finden konnte, neigt mehr der autochthonen Entstehung des Pigmentes in der Haut zu. Diese Anschauung vertreten auch Pansini und Benenati (229), die sich gegen die Entstehung des Pigmentes bei Morbus Addisoni aus Blutpigment aussprechen und annehmen, dass es von den Zellen des Rete Malpighi gebildet wird, weil Pigmentbildung schon in den ersten Phasen der Entwicklung des Eies, bevor noch Blut und Hämoglobin vorhanden sind, angetroffen wird, und weil das Pigment kein Eisen enthält wie die übrigen Blutpigmente. Sie nehmen eine Beziehung zwischen Funktionen der Nebenniere und Malpighischem Epithel an, sei es, dass die durch Störungen der Nebennierenfunktion geänderte Blutmischung, vielleicht auf nervösem Wege, die Malpighischen Zellen beeinflusst, sei es, wie Carnot will, dass das Pigment eine toxische Substanz ist, welche für gewöhnlich vom Blute resorbiert und in den Nebennieren zerstört wird. Ganz eigene Anschauungen über Pigmentbildung vertritt Bohn (48).

Von sonstigen pathologisch-anatomischen Befunden bei Morbus Addisoni wäre — abgesehen von den Befunden tuberkulöser Prozesse an Drüsen, Meningen, Peritoneum, Knochen, miliaren Formen etc. — eine Beobachtung von Smith (267) zu erwähnen, der in seinem Falle eine Nephritis fand und die Angabe von Jastrowitz, dass im Endstadium der Addisonschen Krankheit sehr häufig Enteritis follicularis angetroffen wird.

Die Ergebnisse der klinischen Beobachtung bringen im allgemeinen nichts Wesentliches, nur in einigen Details wird durch sie das Symptomenbild des Morbus Addisoni bereichert.

Als entschieden nicht gerechtfertigt muss der Versuch von Sergent und Bernard (262) bezeichnet werden, das Symptomenbild der Nebenniereninsuffizienz — Aufhebung der Funktionen durch Zerstörung derselben — vom eigentlichen Morbus Addisoni zu trennen. Für diese Trennung soll einzig und allein das Vorhandensein oder das Fehlen der Bronzefärbung massgebend sein.

Bezüglich der Dauer der Erkrankung liegen Angaben vor, denen zufolge die Erkrankung einen rapiden Verlauf nahm (Alexander [16], Trevithik [292], Bradbury [56], Guttman [148]), andererseits sich auf viele Jahre erstreckte (Foster [97], Eijsselsteijn [112], Philips [238]).

Die diagnostische Bedeutung der Schleimhautpigmentierung für den Morbus Addisoni erfährt nach Schultze (260) eine wesentliche Einschränkung durch den Umstand, dass die Melanoplakie der Mundschleimhaut bei Karzinomen des Magens und bei Leberkrankheiten ohne sonstige Zeichen der Addisonschen Krankheit angetroffen werden kann. Hitschmann (161) betont, dass Schleimhautpigment bei allgemeiner Pigmentierung durch *Pedici vestimentorum* angetroffen werden kann. Andererseits bringen Philips, Packard und Dutton Steele (218), Rendu (247), Ness (220), Ewans (100) sonst typische Fälle dieser Erkrankung, bei welchen die Pigmentierung der Schleimhäute fehlte. Beobachtungen von vollständigem Fehlen des Pigmentes bringen Griffin (134), Bradbury (56), Huismans (165).

Als seltenere Fälle von Pigmentierung seien erwähnt: punktförmige Pigmentierung (Trebitsch [291]), Beteiligung von Handteller und Fusssohle an der Pigmentierung (Berardi), Pigmentierung von Pockennarben (Bramwell), zirkumskripte Pigmentierung der Skleren (Miklaszewski), Freibleiben der unteren Extremitäten (Berardi). Über das Dunklerwerden der Hautdecke bei einem Neger berichtete Thibierge (288).

Vollbracht (300) berichtet über einen Fall von Morbus Addisoni, dem ein Jahr vorher eine Purpura haemorrhagica voranging, Milian (209) über einen Fall mit Prurigoknötchen und Purpuraflecken. Eijsselsteijn (97) sah diffuse Bronzefärbung und Vitiligo den übrigen Erscheinungen jahrelang vorausgehen. Über das Vorkommen von Leukoderma berichten Colmann, Ness, Buszard. Wilks (310) sieht als für den Morbus Addisoni charakteristisch eine gleichmässige, in die verschiedenen Grade allmählich übergehende Pigmentierung an und glaubt, dass die mit Leukoderma kombinierten Fälle nicht als Beispiele von reinem Morbus Addisoni anzusehen seien.

Ebstein (93) betont, dass häufig im Endstadium der Addisonischen Krankheit ein peritonitisartiger Symptomenkomplex angetroffen werden könne: hartnäckiges Erbrechen, diffuser Bauchschmerz, Kontraktur der Bauchdecken, schnell zunehmender Kollaps. Er stellt diese Erscheinungen in gewisse Parallele mit den nicht so selten zu beobachtenden Gelenkschmerzen. Eine sichere Erklärung des Symptomenkomplexes ist seiner Ansicht nach nicht zu geben. Den von Ebstein beobachteten vier Fällen fügt Zaudy (312) eine einschlägige Beobachtung an. Hierher gehört auch der Fall von Green (133) und von Pansini und Benenati mit akutem Kollaps und unstillbarem Erbrechen.

Entzündliche Veränderungen an den Kniegelenken konnte Ebstein in einem Falle beobachten. Er weist auf die Häufigkeit von Gelenkerscheinungen bei Morbus Addisoni hin, besonders auf Kniegelenkschmerzen.

Steigerung der Körpertemperatur fehlt in der Regel bei Morbus Addisoni, häufiger wird sogar Hypothermie beobachtet, die unter Umständen von diagnostischer Bedeutung sein kann. Fälle mit erhöhter Temperatur berichten Barlet (25), und Lucas (202). Barlet konnte Temperatursprünge bis 111°F ., zum Teil von Frösteln begleitet, bei auffallend ruhigem Pulse (P. 66), und Lucas durch lange Zeit abnorm hohe Temperatursteigerung bis $43,9^{\circ}$ beobachten.

Im Einklang mit den Anschauungen über die Funktion der Nebenniere würde die übereinstimmend gefundene Tatsache stehen, dass bei Morbus Addisoni eine Herabsetzung des Blutdruckes scheinbar zur Regel gehört. So berichtet Janowski (168) über auffallend schwachen Puls und schwache erste Herztöne, Alexander (16) über sehr schwachen und langsamen Puls (P. 40), Griffin (134) über schwachen und sehr schnellen Puls. Turner (293) konnte in einem Falle, zwei Tage vor dem Tode, einen Blutdruck von 73 gegenüber 100—125 der Norm finden.

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über die Beschaffenheit des Blutes bei Morbus Addisoni würde sich ergeben, dass dieser Erkrankung kein eigentümlicher Blutbefund zukommt, dass eine ausgesprochene Anämie nicht zum Bilde dieser Erkrankung gehört und dass die eventuell vorhandenen Änderungen in der Beschaffenheit des Blutes abhängen: von der Grundkrankheit (Tuberkulose etc.), eventuellen Komplikationen oder von einzelnen Symptomen (Anorexie, Diarrhöe). Ausserdem muss die Art der Regenerationsvorgänge eine Rolle spielen. Auch die neueren Beobachtungen stimmen damit überein. Försterling sah einen Fall, der das Bild der perniziösen Anämie bot, mit später auftretender Bronzefärbung, ohne makroskopisch nachweisbare Veränderungen an den Nebennieren. Eine Verminderung der roten Blutkörperchen und Fehlen von Leukocytose beobachtete Philips (238), Verminderung der Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes Berardi (36), Fehlen von Pigmentkörnchen im Plasma und in den Leukocyten Berardi, keine wesentliche Toxizität des Blutserums gegenüber normalem Bruno (61). Eine Eindickung des Blutes nehmen Christomanos (76), und Hamel (151) an. Christomanos, der in zwei Fällen 6,8 resp. 7,2 und 5,4 Millionen rote Blutkörperchen fand, schliesst aus dem Missverhältnis des Blutbefundes und der konstatierten Asthenie auf die Eindickung des Blutes und vermutet ihre Ursache in nervösen Momenten (Stauung von Blut im Splanchnikusgebiete). Hamel fand in zwei Fällen seiner Beobachtung 4,2 resp. 4,4 Millionen rote Blutkörperchen, mit einem spezifischen Gewichte von 1055 resp. 1056, und einem spezifischen Gewichte des Serums von 1031. Der Prozentsatz der mononukleären weissen Elemente betrug 37,6 resp. 27,7%. Das unzweifelhaft blasse Aussehen der Kranken, die Blässe der Schleimhäute, die weissen Skleren, die bei der Autopsie sich findende starke Anämie der inneren Organe ergaben mit Sicherheit eine Anämie des Kranken, mit welcher der intra vitam konstatierte Blutbefund im Widerspruche steht. Diesen Widerspruch sucht er durch die Annahme einer Eindickung des Blutes und durch das Vorhandensein einer Oligämie zu erklären, und stützt seine Anschauung auf die Analogie mit den Befunden von Grawitz bei Tuberkulose, die eine nach vorhergehender Verdünnung des Blutes auftretende Eindickung aufweisen. Das Vorhandensein der relativen Lymphocytose in dem Falle Hamels steht im Einklange mit einer früheren Beobachtung von Neusser.

Von Harnbefunden bei Morbus Addisoni wäre das von Edel beobachtete Vorkommen von Hämatoporphyrin zu erwähnen.

Die Stoffwechseluntersuchungen, die bei Fällen von Addisonscher Krankheit angestellt wurden, ergaben keine übereinstimmenden Resultate. Panzer (230) fand in einem Falle Stickstoffretention und vermehrte, an

Alkali gebundene Phosphorsäure. Bei Einfuhr von Nebennierentabletten sah Pikard (239) im Gegensatz zu Senator vermehrten Eiweisszerfall. Allaria und Varanini (18) sahen in ihrem Falle, bei welchem vor der Verabreichung von Nebennierentabletten Stickstoffgleichgewicht bei geringer Assimilation bestand, nach Verabreichung derselben Abnahme der Assimilation von Stickstoff und Fett, Unterbilanz bei Zunahme sämtlicher Krankheitserscheinungen. Diese negativen Befunde sind immerhin bemerkenswert mit Rücksicht auf die früher mitgeteilten Tierexperimente, die einen Einfluss der Nebennieren auf den Kohlenhydratstoffwechsel dartun würden. Das Fehlen von Zuckerausscheidung nach Applikation von Nebennierensubstanz könnte möglicherweise wie beim Tier von der Art der Verabreichung abhängen, doch spricht dagegen die Beobachtung von Barba (24), der in drei Fällen nach subkutaner Einverleibung von Nebennierenextrakt keine Glykosurie beobachten konnte.

Von sonstigen Befunden der klinischen Beobachtung wäre noch zu erwähnen die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit durch Vollbracht. Er konnte in derselben keine Bakterien nachweisen und beim Hund durch Injektion derselben keine Drucksteigerung hervorrufen. Dann die Untersuchung des Mageninhaltes durch Hamel, der in zwei Fällen von Morbus Addisoni Fehlen der Salzsäure konstatieren konnte, eine Erscheinung, die bisher nur ganz vereinzelt beobachtet wurde (Leichtenstern, Minkel, Brauer, Kahler).

Für ein familiäres Vorkommen der Addisonschen Krankheit würde die Mitteilung von Flemming und Miller (105) sprechen, die bei einer Frau Bronzefärbung der Haut fanden, die nach der ersten Entbindung zunahm und auch die Schleimhäute betraf. Daneben häufig Magenbeschwerden, Erbrechen, Diarrhöen. Bei vier Kindern färbt sich die ursprünglich normale Haut ebenfalls allmählich dunkler, und besteht bei den zwei ältesten auch Kopfschmerz und Erbrechen. Ist auch die Diagnose nicht zweifellos sichergestellt, so spricht doch die Wahrscheinlichkeit in diesen Fällen für die Annahme einer Addisonschen Krankheit.

Die vielleicht etwas überschwenglichen Hoffnungen, die man, gestützt auf das Ergebnis des Tierexperimentes und der auf ihnen fussenden Anschauung über das Wesen der Addisonschen Krankheit, auf den Effekt einer kausalen Therapie — nach Analogie mit dem Effekt der Schilddrüsentherapie — durch Verabreichung von Nebennierensubstanz gesetzt hatte, erwiesen sich leider als trügerisch. Der für die Enttäuschung gesuchte Erklärungsversuch, dass die Art der Verabreichung von Belang sei, da die Nebennierensubstanz sehr labil sei und bei Verabreichung

per os zerstört werden könne, erwies sich als nicht haltbar, denn auch die subkutane Injektion ergab keineswegs das erwartete Resultat. Versuche mit intravenösen Injektionen liegen bisher nicht vor, doch darf man sich von denselben wohl kaum ein anderes Resultat erwarten. Die differenzirten Effekte der Organtherapie werden uns jedoch verständlich, wenn wir uns vor Augen halten, dass auch für das Krankheitsbild mehrfache kausale Momente in Betracht kommen und die einzelnen Fälle von Addisonscher Krankheit sich nicht völlig decken. Fälle von tuberkulöser oder karzinomatöser Destruktion der Nebennieren werden sich anders verhalten müssen als Fälle mit einfacher Atrophie derselben, da eine Heilung der Tuberkulose oder des Karzinoms durch Nebennierenextrakt wohl nicht verlangt werden kann. Wir könnten in diesen Fällen höchstens einzelne Symptome beeinflussen, die auf den Ausfall der Nebennierensubstanz zurückgeführt werden können. In der Tat liegen solche Beobachtungen vor, wo selbst bei solchen Prozessen vorübergehende Besserungen erzielt werden konnten. Dann ist ferner zu bedenken, dass die Nebenniere aus zwei vollständig getrennten und in ihrer Funktion vollständig verschiedenen Teilen besteht, deren Ausfall nicht in demselben Masse ausgeglichen werden kann. Der Ausfall der Marksubstanz, des chromaffinen Systems, dem ein tonisierender Einfluss auf die Muskulatur, auf den Blutdruck und wahrscheinlich auf die Pigmentierung zukommt, kann durch Verabreichung von Nebennierensubstanz ausgeglichen werden. Anders verhält es sich mit dem Ausfall der Rindenssubstanz, der nach allem, was wir wissen, entgiftende Eigenschaften zukommen dürften und deren Ausfall jenem Teil der Symptome der Addisonschen Krankheit zugrunde liegen dürfte, die den Erscheinungen den Charakter einer Intoxikation aufprägen. Nun ist die entgiftende Eigenschaft der Nebennierenrinde gewiss abhängig von der Intaktheit des Gewebes, seiner Vitalität, und es ist von vorneherein die Möglichkeit ausgeschlossen, durch Einverleibung toten Gewebes eine Entgiftung des kranken Körpers erzielen zu können. Es wäre also — wenn wir zur Illustrierung des Gesagten ein Beispiel heranziehen dürften — möglich in einem Falle von Addisonscher Krankheit mit Hypoplasie der Nebennieren — Hypoplasie der chromaffinen Substanz — solange die Rinde intakt ist, den Ausfall der Funktion dieser Zellen, den Ausfall der Funktion der inneren Sekretion des Organes, durch Einverleibung des Sekretionsproduktes zu korrigieren und so eine Besserung, vielleicht sogar völlige Heilung zu erzielen. Es ist ja die Möglichkeit gegeben, dass andere versprengte Teile des chromaffinen Systems kompensatorisch eintreten und dann die Funktion weiterhin übernehmen. (Fälle, bei welchen nach Verabreichung von Nebennierensubstanz über Abnahme der Bronzefärbung, Zunahme der Körperkräfte berichtet wird.) Wird aber dann durch

irgendwelche Momente auch die Rinde krankhaft affiziert und funktionsuntüchtig, entfällt also die entgiftende Funktion des Organes, dann geht das Individuum trotz Verabreichung von Nebennierensubstanz unter den Erscheinungen der Intoxikation zugrunde (Fälle mit scheinbarer Heilung oder wenigstens wesentlicher Besserung, bei welchen dann später der letale Ausgang trotz Therapie oft unter stürmischen Erscheinungen eintritt). In diesem Falle könnte der Ausfall der Funktion der Rindensubstanz nur durch Einverleibung lebenden, funktionstüchtigen Rindengewebes wieder ausgeglichen werden, könnte irgend ein Resultat nur von der Transplantation des Organes erwartet werden. Eine derartige Therapie zu inauguriere muss späteren Versuchen überlassen werden.

Über die Heilung eines Falles von Morbus Addisoni nach Einverleibung trockenen Nebennierenextraktes berichtet Deecks (87). Er sah das Erbrechen und die Diarrhöen sistieren, die Anzahl der roten Blutkörperchen von 2,1 auf 3,8 Millionen steigen, das Pigment fast ganz schwinden und den Urin eiweissfrei werden. Eine fast vollständige Heilung in zwei Fällen sah Hirtz (160) nach subkutanen Injektionen. Auffallende Besserung unter Organotherapie geben Edel (94), Bramwell (57), Schilling (257), Bécclère (35) an. Über Besserung oder vorübergehende Besserung berichten Vollbracht (300), Tonoli (290), Ness (220), Foster (112), Cominotti (81), Francis (113), Hayem (155), Box (54). Ganz negatives Resultat erhielten Turner (293), Försterling (111), Bury (63), Galliard (117), Trevithik (292), Box (in zwei Fällen) [54], Allaria und Varanini (18). Für diese widersprechenden Resultate kann der Applikationsmodus nicht verantwortlich gemacht werden, indem sie bei verschiedener Verabreichung und mit verschiedenen Präparaten erhalten wurden. So erhielt Cominotti bei subkutaner Anwendung und bei Verabreichung per os positive, Box negative Resultate, Bécclère per os negative, bei subkutaner Anwendung positive Resultate.

In einzelnen Fällen wird sogar über eine Verschlechterung des Zustandes nach Nebennierenverabreichung berichtet, wobei natürlich der Zusammenhang mit der Medikation dahingestellt bleiben muss (Rendu, Osler). Über schädliche Nebenwirkungen bei Verabreichung grösserer Dosen von Nebennierensubstanz berichtet Försterling, Engmann und Loth (98).

Erwähnenswert, wenn auch belanglos, wäre die Angabe Berardis, dass die Verabreichung von Nebennierenextrakten keinen Einfluss auf die Toxizität des Harnes hat.

Einen weitaus grösseren Nutzen von den Ergebnissen der experimentellen Forschung für die Therapie konnten die chirurgischen Dis-

ziplinen ziehen, indem sich die Nebennierenpräparate einen hervorragenden Platz als blutstillendes Mittel zu erringen vermochten. Auch in der internen Medizin bei Lungenblutungen, Blutungen im Darmtrakt etc. erwies sich die Nebennierentherapie als äusserst erfolgreich, und werden sie vielleicht in der Therapie der Herzkrankheiten mehr verdiente Würdigung finden als ihnen bisher zu teil wurde. Erwähnenswert wäre noch die von Stölzner (276) gemachte Angabe, dass der Nebennierensubstanz eine spezifische Wirkung auf die Rachitis zukomme, eine Angabe, die Königsberger (173), und Langstein (190) nicht bestätigen konnten.

2. Über entzündliche und infektiöse Neubildung und pathologische Organisation.

Von

H. Merkel, Erlangen.

Literatur.

1. Abramow, Über die pathol.-anat. Veränderungen der serösen Häute bei den experimentellen akuten Entzündungen. Zieglers Beitr. Bd. 23. 1899.
2. Alferow, Zur Frage über die Entwicklung des Bindegewebes bei der Entzündung. Diss. St. Petersburg. 1898. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1899. S. 642.
3. Almkvist, J., Über die Emigrationsfähigkeit der Leukocyten. Virch. Archiv. Bd. 169. 1902.
4. Arnold, Über die Geschichte der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Virch. Arch. Bd. 133. 1898.
5. Auché et Chavannaz, Un cas de botryomycose humaine. Ref. Zentralbl. für innere Med. 1903. S. 333.
6. Audry, Sur les cellules géantes épithéliomateuses. Ref. Zentralbl. f. Chirurgie. 1901. S. 615.
7. Aufrecht, Über Lungenentzündung. Nothnagels Handb. Bd. XV. 1899.
8. v. Baracz, Zur Frage eines speziellen Krankheitserregers bei der sogen. Botryomycose des Menschen. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 14. 1901.
9. Baumgarten, Die sogen. Organisation des Thrombus. Leipzig. 1877.
10. Derselbe, Exp. und path.-anat. Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IX. 1885.
11. Derselbe, Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 39 u. 40.
12. Derselbe, Über die pathol.-histol. Wirkung und Wirksamkeit des Tuberkelbacillus. Verb. der Deutsch. Path. Gesellsch. IV. Tag. 1902.
13. Derselbe, Über die bindegewebsbildende Fähigkeit des Blutgefäßendothels. Verb. der Deutsch. Path. Gesellschaft. VI. Tagung. 1903. Arb. aus d. Path. Institut zu Tübingen. Bd. IV. Heft 3. 1903.
14. Beattie, The cells of inflammatory exudations. Journ. of pathol. and bact. 1902. Ref. Zentralbl. f. innere Med. 1903. S. 118.
15. Becher, Über Riesenzellenbildung in Kankroiden. Virchows Archiv. Bd. 156. 1899.

16. Bensen, Beitrag zur Kenntnis der Organveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation bei Kaninchen. Virchows Archiv. Bd. 170. 1902.
17. Binder, Über Riesenzellenbildung bei kongenitaler Lues der Leber. Virchows Arch. Bd. 177. 1904.
18. Blanchard, Schwartz et Binot, Über einen Fall intraperitonealer Blastomycosis. Ref. Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1903. S. 1001.
19. Blum, Über Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit. Virch. Arch. Bd. 166. 1901.
20. Bodin, Sur la botryomycose humaine. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 88.
21. Borrmann, Beiträge zur Kenntnis der Lungeninduration. Inaug.-Diss. Göttingen 1896.
22. Borst, Chronische Entzündung und pathol. Organisation. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. 4. Jahrg. 1897.
23. Derselbe, Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung. Habilitationsschrift 1897.
24. Derselbe, Fibrinöse Exsudation und fibrinoide Degeneration. Sitzungsber. der phys.-med. Gesellsch. Würzburg. 1897.
25. Derselbe, Neue exp. Beiträge zur Fremdkörpereinheilung. Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1899. II. Tagung.
- 25a. Derselbe, Neue Experimente zur Frage der Regenerationsfähigkeit des Gehirns. Zieglers Beitr. Bd. 36. 1904.
26. Derselbe, Über die Heilungsvorgänge nach Sehnenplastik. Zieglers Beiträge. Bd. 34. 1903.
- 26a. Derselbe, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.
27. Bosellini, Über die sogen. Plasmazellen bei den Hautgranulomen. Ref. Zentralbl. f. Path. 1903. S. 707.
28. Böttcher, Untersuchungen über die histolog. Vorgänge und das Verhalten des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäßen. Zieglers Beitr. Bd. II. 1888.
29. Brauchli, Über eine Granulationsgeschwulst, hervorgerufen durch einen Glassplitter. Inaug.-Diss. Zürich. 1897.
30. Bruchanow, Über die Natur und Genese der kavernösen Hämangiome der Leber. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. S. 131. 1899.
31. ten Brink, Ist Brandschorf ein Mittel gegen Infektion. Zentralbl. f. Gynäkol. 1898. Nr. 2.
32. v. Brunn, Über die Entzündung seröser Häute mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Serosa-Deckzellen. Zieglers Beitr. Bd. 30. 1901.
33. Brusis, Untersuchungen über die Veränderungen an der Kaninchenspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. Inaug.-Diss. Marburg. 1903.
34. Buchholz, Beitrag zur Kenntnis der Pachymeningitis interna. Inaug.-Dissert. Leipzig 1901.
35. Bum, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Stauung auf die Entwicklung des Knochenkallus. Zentralbl. f. Chir. 1901.
36. Burkhardt, Experimentelle Untersuchungen über die aseptische Einheilung direkt erzeugter Gewebse nekrosen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 74. 1904.
37. Buschke, Die Blastomycose. Bibliotheca medica. Stuttgart 1902.
38. Buss, Zwei Fälle von Pachymeningitis int. hämorrh. nach Trauma. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 38. 1899.
39. Büttner, Untersuchungen über das Verhalten der Pleuroperitonealepithelien bei der Entzündung. Zieglers Beiträge. Bd. 25. 1899.
40. Buxton, Giant cells. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 811.
41. Coßnen, Die Aleuronatpleuritis des Kaninchens. Virchows Arch. Bd. 163. 1902.
42. Cohn, P., Inwieweit schützt der Brand- und Ätzschorf aseptische Wunden gegen Infektion? Berl. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 32.

43. Cornil und Carnot, Über die Organisation von künstlich in die serösen Höhlen eingeführtem Fibrin. Zentralbl. f. Path. 1899. S. 723.
44. Cornil et René, Marie, Archive de médecine expérim. Bd. IX. 1897.
45. Curschmann, Über eine besondere Art von schwieliger Muskelentartung. Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 47.
46. Delore, Note sur un botryomycome occupant le bord cubital de la main droite. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1900. S. 903.
47. Denecke, Beitrag zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. Arb. aus dem Pathol. Institut zu Göttingen. 1893. (ref.)
48. Droba, Über die unter dem Einfluss der Tuberkuloseinfektion entstehenden pathol.-anat. Veränderungen. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 12. 1901.
49. Dwyer, Blastomycetic dermatitis and its relations in yaws. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 775.
50. Ehrlich, L., Der Ursprung der Plasmazellen. Virch. Arch. Bd. 175. 1904.
51. Eiger, Über Pseudomyxom des Bauchfells. Inaug.-Diss. St. Petersburg. 1900. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 42.
52. Enderlen, Über die Anheilung getrockneter und feucht aufbewahrter Hautläppchen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 48. 1898.
53. Finger, Über disseminierte Lymphknötchenbildung in inneren Organen. Inaug.-Diss. Würzburg. 1901.
54. Fiori, L'ipertrofia anatomica e funzionale del rene e la tolleranza dell' organismo nelle demolizioni estese dell' organo. Policlinico. 1901. (ref.)
55. Foà, Über die Zellproduktion bei der Entzündung und bei anderen analogen Prozessen mit besond. Berücksichtigung der Bildung von Plasmazellen. Ref. Zentralbl. f. Path. 1903. S. 676.
56. Fränkel, A., Klinische und anatomische Mitteilungen über indurative Lungenentzündungen. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 10.
57. Derselbe, Über Bronchiolitis fibrosa obliterans. Berl. Verein f. innere Medizin. Okt. 1901.
58. Derselbe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 73. 1901.
59. Derselbe, Über Bronchostenose. Berl. Ver. f. innere Med. Febr. 1904. Zentralbl. f. innere Med. 1904. S. 199.
60. Fränkel, E., Über das sog. Pseudomyxoma peritonei. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 24. S. 965.
61. Franke, Karzinomatöses entartetes Epidermoid. Virchows Arch. Bd. 121. 1887.
62. Franz, Über die Bedeutung der Brandschorfe in der Bauchhöhle. Zeitschr. für Gebh. und Gynäk. Bd. 47. 1902.
- 62a. Freudweiler, Über experimentelle Phlebitis. Virchows Arch. Bd. 141. 1895.
- 62b. Friedemann, Über die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nierenerkrankungen. Virch. Arch. Bd. 159. 1900.
63. Fuerst, Über die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme und Kälteinwirkungen beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898.
64. Galdi, Über einige von den gewöhnlichen abweichende Pneumonieförmigkeiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75. 1903.
65. Galeotti u. Santa, Über die kompensatorische Hypertrophie der Nieren. Zieglers Beitr. Bd. 81. 1902.
66. Georgiewsky, Über die fibrinöse Entzündung der serösen Häute, hervorgerufen durch Jodpräparate. Zieglers Beiträge. Bd. 25. 1899.
67. Goebel, Diagnostic des tumeurs bilharziennes de la vessie. Ref. Zentralbl. für Chir. 1902. S. 733.
68. Gottschalk, Zur Histogenese der dickgallertigen Ovarialkystome. Archiv für Gynäkologie. Bd. 65. 1902.
69. Goette, Über zwei Fälle von Pseudomyxoma peritonei. Inaug.-Diss. Leipzig 1903/04.

70. Graser, Untersuchungen über die Vorgänge bei Verwachsungen peritonealer Blätter. Deutsche Zeitsch. f. Chir. Bd. 27. 1888.
71. Grawitz, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 1892. II.
72. Derselbe, Über die Wanderzellenbildung in der Hornhaut. Virch. Arch. Bd. 158. 1899.
73. v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902. S. 244.
74. Harley and Baratt, An experimental inquiry into cirrhosis of the liver. Brit. med. journ. 1898. Decbr. 10. (ref.)
75. Hart, Anatomische Untersuchungen über die bei Masern vorkommenden Lungen-erkrankungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1903.
76. Heinz, Über die Bildung des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen an serösen Häuten. Verh. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 1899. II. Tagung.
77. Derselbe, Über die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei akuter adhäsiver Entzündung seröser Häute. Virchows Archiv. Bd. 160. 1900.
78. Derselbe, Studien über Entzündung seröser Häute. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 7.
79. Derselbe, Weitere Studien über die Entzündung seröser Häute. Virch. Arch. Bd. 167. 1902.
80. Hektoen, Fate of the giant cells in healing tuberculous tissue as observed in a case of healing tuberculous meningitis. The journal of exp. Medecine 1898. Vol. III. Nr. 1.
81. Helbing, Pseudotuberkulose des Bauchfells durch Tanieneier. Zentralbl. f. Chir. 1899. S. 878.
82. Herxheimer, Über fibrinöse Entzündungen des Darmes und der serösen Häute. Virchows Arch. Bd. 162. 1900.
83. Derselbe, Über supravasale Perikardknötchen und Sehnenflecke. Virchows Arch. Bd. 165. 1901.
84. Derselbe, Über Sehnenflecke und Endokardschwielen. Zieglers Beitr. Bd. 82. 1902.
85. Derselbe, Zur Genese der Sehnenflecke. Zentralbl. f. Path. 1903. S. 737.
86. Hinsberg, Über die Beteiligung des Peritonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Virch. Arch. Bd. 152. 1898.
87. Hirschmann, Pathol.-anat. Studien über akute und chronische Laryngitis etc. Virch. Arch. Bd. 164. 1901.
88. His, Lecithoblast und Angioblast der Wirbeltiere. 1900. Abhandl. der math.-phys. Klasse der K. sächs. Gesellsch. der Wissensch. Bd. 26. Nr. 4.
89. Hochhaus, Über Gewebsveränderungen nach lokaler Kälteeinwirkung. Virch. Arch. Bd. 154. 1898.
90. Hoffmann, R., Über das Myelom mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zugleich ein Beitrag zur Plasmazellenfrage. Zieglers Beitr. Bd. 85. 1904.
- 90a. Hyde and Ricketts, A report of two cases of blastomycosis etc. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 776.
- 90b. Jaffe, Über die Veränderungen der Synovialmembran bei Berührung mit Blut. Langenbecks Arch. Bd. 54. 1897.
91. Jatta, Über die Genese des Fibrins bei der Entzündung der Pleura. Rendiconti del R. Istit. lombardo di scienze e lettere. 1898. Fasc. 15—16. (ref.)
92. Jenney, „Der Militärarzt“. Zeitschr. f. d. ges. Sanitätswesen der Armee. Wien. 1902. Nr. 17/18. (ref.)
93. Joannovicz, Über das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unna-schen Plasmazellen bei verschiedenen path. Prozessen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XX. Heft 2 und 3. 1899.

- 294 H. Merkel, Entzündliche und infektiöse Neubildung und patholog. Organisation.
94. Jores, Über das Verhältnis primärer subduraler Blutungen zur Pachymeningitis. Verhdl. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 1898. I. Tagg.
 95. Jores und Laurent, Zur Histologie und Histogenese der Pachymeningitis hämorrh. interna. Zieglers Beitr. Bd. 29. 1900.
 96. Josura, Über Veränderungen des Epithels einer chronisch entzündeten Parotis. Zürich. Inaug.-Diss. 1898.
 97. Juliusberg, Zur Theorie der Pathogenese des spitzen Kondyloms. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 64. 1903.
 98. Justi, Über die Unnaschen Plasmazellen in den normalen und tuberkulösen Granulationen. Virch. Arch. Bd. 150. 1897.
 99. v. Kahlden, Über Lungeninduration nach croupöser Pneumonie. Zentralbl. für pathol. Anat. Bd. VIII, 1897.
 100. Karewski, Experimentelle Versuche zur Erzeugung von Pleuraverwachsungen. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 207.
 101. Karewski u. Meyer, Über künstliche Erzeugung von Pleuraverwachsungen zu chirurgischen Zwecken. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 10.
 102. Keltenborn, Versuche über die Entstehungsbedingungen peritonealer Adhäsionen nach Laparotomien. Zentralbl. f. Gynäk. 1900.
 103. Konstantinowitsch, Zur Frage der experimentellen Granulome. Virchows Archiv. Bd. 163. 1901.
 104. Königer, Histologische Untersuchungen über Endocarditis. Arbeit. aus d. Pathol. Institut zu Leipzig. Heft 2. 1903.
 105. Krause, L., Über holzharte Entzündung des Bindegewebes. Zentralbl. f. Chir. 1899. S. 505.
 106. Krompecher, Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. Zieglers Beiträge. Bd. 24. 1898.
 107. Kopéc, Experim. Untersuchungen über die Entstehung der tuberkelähnlichen Gebilde in der Bauchhöhle vom Meerschweinchen unter Einwirkung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. Bd. 35. 1904.
 108. Kovatscheva, Blastomycètes et tumeurs. Ref. Zentralbl. für Chirurgie. 1901. S. 540.
 109. Kurpjuweit, Entzündungsversuche am Knochen. Virchows Archiv. Bd. 163. 1901.
 - 109a. Kusnetzoff, Über die Holzphlegmone des Halses. Arch. f. klin. Chir. Bd. 53. 1899.
 110. Küstner, Bedingen Brandschorfe in der Bauchhöhle Adhäsionen? Zentralbl. für Gynäk. 1890. Nr. 24.
 111. Lang, Ein weiterer Fall von sog. Holzphlegmone. Inaug.-Diss. Würzburg. 1904.
 112. Lange, Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis und Bronchiolitis obliterans). Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 70. 1901.
 - 112a. Langemak, Zur Kenntnis der Vorgänge in den Speicheldrüsen nach Verlegung ihres Ausführungsganges. Virch. Arch. Bd. 175. 1904.
 113. Laurent, Zur Histogenese der Pachymeningitis hämorrhagica interna. Inaug.-Diss. Bonn 1898.
 114. Leuormant, Sur un cas de botryomycose siégeant à la face dorsale de l'annulaire droit. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1900. S. 904.
 115. Lewitzky, Über einen Fall von Pseudomyxom des Peritoneums. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 14. 1901. S. 490.
 116. Lindemann, Über Veränderungen der Niere infolge von Ureterunterbindung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. S. 229.
 117. Lubarsch, Neuere zur Entzündungslehre. Deutsch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 32—35.
 118. Derselbe, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arb. aus dem Path. Institut zu Posen. 1901. (Festschr. für Virchow.)

119. Mac Callum, Beitr. zur pathol. Anatomie des Lungenrotzes. Zieglers Beiträge. Bd. 31. 1902.
120. Derselbe, On the life history of *Actinomyces asteroides*. Zentralbl. f. Bakt. Parasitenk. u. Inf.-Krankh. Bd. 31. 1902.
121. Derselbe, Die Beziehung der Lymphgefäße zum Bindegewebe. Arch. f. Anat. und Physiologie. 1902.
122. Maffucci und Sirleo, Sulla causa infettiva blastomicetica dei tumori maligni. Policlinico 1897.
123. Mai, Über Riesenzellen des Tuberkels. Ref. Zentralbl. f. Pathol. 1901. S. 334.
124. Manea, J., Studien über die Riesenzellen der Tuberkulose. Inaug.-Diss. Bukarest. 1903. (ref.)
125. Marchand, Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virch. Arch. Bd. 145. 1896.
126. Derselbe, Über die Veränderung der Peritonealendothelien bei der Einheilung kleiner Fremdkörper. Sitzungaber. der Ges. zur Beförderung der ges. Naturwissenschaften zu Marburg. 1897. Nr. 3.
127. Derselbe, Über die Bedeutung der sog. grosskernigen Wanderzellen bei der durch Einführung kleiner Fremdkörper in die Bauchhöhle erzeugten Entzündung. loc. eod. Nr. 6.
128. Derselbe, Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1898. I. Tagung.
129. Derselbe, Über Klamatocyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes. Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellsch. zu Hamburg. 1901. IV. Tagg.
130. Derselbe, Der Prozess der Wundheilung mit Einschluss der Transplantation. Deutsch. Chir. Lieferg. 16. 1901.
131. v. Marschalkó, Zur Plasmazellenfrage. Zentralbl. f. Pathol. 1899. S. 851.
132. Marcuse, Über Leberlymphome bei Infektionskrankheiten. Virchows Archiv. Bd. 160. 1900.
133. Marzochi e Bizzozero, Sulle conseguenze della ligatura del dotto di Stenone. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 758.
134. Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge. V. Suppl.-Heft 1902.
135. Derselbe, Zur Frage der entzündlichen Gewebaneubildung. Zentralbl. f. Pathol. 1903.
136. Derselbe, Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderungen des Narbengewebes. Zieglers Beitr. Bd. 34. 1903.
137. Derselbe, Über entzündliche Bindegewebaneubildung bei der weissen Ratte etc. Zieglers Beitr. Bd. 35. 1904.
138. Melnikow-Raswedenkow, Histolog. Untersuchungen über den normalen Bau der Dura mater und über Pachymeningitis interna. Zieglers Beiträge. Bd. 28. 1899.
139. Merkel, H., Die Beteiligung der Gefässwand an der Organisation des Thrombus mit besonderer Berücksichtigung des Endothels. Sitzungsberichte der phys.-med. Sozietät zu Erlangen 1903. Habilitationsschrift.
140. Derselbe, Zur Kenntnis der sog. „Holzphlegmone“. Zentralblatt für Chirurgie 1904. Nr. 48.
141. Derselbe, Über die Umwandlung der Leberkavernome in fibromähnliche Knoten. Zieglers Beitr. Bd. 36. 1904.
142. Messing, Über Entzündung bei den niederen wirbellosen Tieren. Zentralblatt für Pathologie 1903. S. 915.
143. Meyer, R., Über Drüsen, Cysten und Adenome im Myometrium bei Erwachsenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie Bd. 44. 1901.
144. Derselbe, Über eine adenomatöse Wucherung der Serosa in einer Baucharbe. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 49. 1903.

- 296 H. Merkel, Entzündliche und infektiöse Neubildung und patholog. Organisation.
145. Michaëlis, Über Mastzellen. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 6.
 146. Miller, Die Histologie des hämatogenen Tuberkels in der Leber des Kaninchens. Zieglers Beitr. Bd. 31. 1902.
 147. Milner, R., Über Pigmentbildung und Organisation, speziell in einem extraduralen Hämatom. Virch. Arch. Bd. 174. 1903.
 148. Mond, Sitzung des ärztl. Vereins zu Hamburg. Nov. 1901. Münch. med. Wochenschrift 1901. Nr. 47. S. 1902.
 149. Mönckeberg, Über das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. Bd. 34. 1903.
 150. Montgomery, A brief summary of the clinical, pathologic and bacteriologic features of cutaneous blastomycosis. ref. Zentralbl. f. Chir. 1902. S. 971.
 - 150a. Montgomery-Ricketts, Three cases of blastomycetic infection of the skin ref. Zentralbl. f. Chirurgie 1901. S. 776.
 151. Mühsam, Über Holzphlegmone. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 5.
 152. Muscatello, Archivio per le scienz. med. Vol. XX. 1896. Zur Frage der Entzündung u. Verwachsung seröser Häute. Münchner med. Wochenschr. Nr. 20. 1900.
 - 152a. Derselbe, Sulla organizzazione del trombo. Memorie del R. Istituto Lombardo di scienze e lettere Volume XIX.—X. della Serie III. — Fascicolo XI. 1903.
 153. Neumann, Zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. Virchows Archiv Bd. 144. 1896.
 154. Derselbe, Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation. Virchows Archiv Bd. 146. 1896.
 155. Derselbe, Berichtigung in Sachen der fibrinoiden Degeneration. Virchows Arch. Bd. 160. 1900.
 156. Derselbe, Hämatologische Studien. Virchows Archiv. Bd. 174. 1903.
 157. Noeske, Eosinophile Zellen und Knochenmark insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 55. 1900.
 158. Obici, Über die pathogenen Eigenschaften des Aspergillus fumigatus. Zieglers Beiträge Bd. 23. 1899.
 159. Olshausen, Über Metastasenbildung bei gutartigen Ovarialkystomen. Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 11. 1885. S. 238.
 160. Orth, Arbeiten aus dem Pathol. Institut zu Göttingen, Nachrichten der k. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen Bd. I u. II.
 161. von Oppel, Über die Regeneration der Deckzellen am Epikard und Endokard. Virchows Archiv Bd. 165. 1901.
 162. Derselbe, Über Veränderungen des Myokards unter der Einwirkung von Fremdkörpern. Virchows Archiv Bd. 169. 1901.
 163. Ormsby and Miller, Report of a case of systemic blastomycosis ref. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 1381.
 164. Ossipow, Über histolog. Veränderungen im Spätstadium der Muskeltrichinose. Zieglers Beiträge Bd. 34. 1903.
 165. Pappenheim, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Virchows Archiv Bd. 159 u. 160. 1900.
 166. Derselbe, Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphocyten? Virchows Archiv Bd. 165. 1901.
 167. Petersen, W., u. Exner, Über Hefepilze u. Geschwulstbildung. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 25. 1900.
 - 167a. Petersen, Beiträge zur Lehre vom Karzinom etc. Bruns Beitr. Bd. 34. 1902.
 168. Pettersen, Über die Veränderungen der Niere nach Läsion der Papille beim Kaninchen. Zieglers Beitr. Bd. 33. 1903.
 169. Pezzolini, Über die Hautübertragungen. Ref. Zentralblatt für Pathologie. 1901. S. 335.

170. Pfannenstiel, Die Erkrankungen des Eierstocks und Nebeneierstocks. Veits Handbuch der Gynäkologie. 1898.
- 170a. Pfeiffer, Zur Kenntnis des histologischen Baues und der Rückbildung der Nabelgefäße und des Ductus Botalli. Virchows Arch. Bd. 167. 1902.
171. Derselbe, Über Botryomykose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 30. 1901.
172. Podwysotski, Über die experim. Erzeugung von parasitären Myxomycetengeschwülsten vermittelt Impfung der Plasmodiophora brassica. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 47.
173. Polano, Zur Lehre vom sog. Pseudomyxoma peritonei. Monatsschrift. f. Geb. u. Gyn. Bd. 13. 1901.
174. Poncet, Botryomycose humaine. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 474.
175. Poncet et Dor, La Botryomycose etc. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 193.
176. Derselbe, De la botryomycose humaine. Ref. Zentralblatt für Chirurgie 1898. S. 839.
177. Porcile, Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber. Zieglers Beitr. Bd. 36. 1904.
178. Rabl, Theorie des Mesoderms. Morphologische Jahrbücher Bd. XVIII.
179. Réclus, Phlegmon ligneux du cou. Revue de chir. 1896. 1. (ref.)
180. Reinbach, Untersuchungen über den Bau verschiedener Arten von menschlichen Wandgranulationen. Zieglers Beitr. Bd. 30. 1901.
181. Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv Bd. 150. 1897.
182. Derselbe, Über den Ausgang der Pneumonie in Induration. Virchows Archiv Bd. 156. 1899.
183. Derselbe, Über Tumor-ähnliche Epithelwucherungen in Speicheldrüse und Leber. Verhandlungen der Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1903. VI. Tagung.
- 183a. Derselbe, Zur Regeneration der Leber u. Niere. Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. XVIII. 1904.
184. v. Rindfleisch, Sitzungsbericht der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg. Juli 1898.
185. Rischpler, Über Gewebaveränderungen durch Kälte. Verhdlg. der Pathol. Gesellschaft 1899. Zieglers Beitr. Bd. 28. 1900.
186. Roloff, Über die Rolle des Pleuroperitonealendothels bei der Entstehung bindegewebiger Adhäsionen. Tübingen 1894. Habilitationsschrift.
187. Rosenstein, Über chronische Myocarditis mit Herzaneurysma etc. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 39. 1900. S. 146.
188. Rössle, Störungen der Regeneration von Nierenepithelien. Virchows Archiv. Bd. 170. 1902.
189. Rothwell, Experimental aspergillosis. Journ. of pathol. and bacteriol. 1900 (ref.)
190. Rühle, Neue experimentelle Beiträge über die Vorgänge bei der Fremdkörperheilung. Inaug.-Diss. Würzburg (1899) 1901/02.
191. Sabrazès et Laubié, Non spécificité de la botryomycose. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901. S. 194.
192. Saltykow, Beitrag zur Histologie der Entzündung der serösen Häute. Zieglers Beiträge. Bd. 29. 1900.
193. Derselbe, Über Entzündung der quergestreiften Muskeln. Virchows Archiv. Bd. 171. 1903.
194. Santluis, Über Pseudomyxoma peritonei. In.-Diss. Berlin 1901/02.
195. Sawada, Zur Kenntnis der hämatogenen Miliartuberkulose der Lungen. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 76. 1903.
196. Schiffmann, Die Histogenese der elastischen Fasern bei der Organisation des Aleuronatexsudates. Zentralbl. f. Pathol. 1903. S. 834.
197. Schleifenstein, J., Beiträge zur Histogenese der sog. Riesenzellen. Virchows Archiv. Bd. 175. 1904.
198. Schmaus, Zur anatomischen Analyse des Entzündungsbegriffes. Festschrift für Bollinger 1903.

- 298 H. Merkel, Entzündliche und infektiöse Neubildung und patholog. Organisation.
199. Schmidt, M. B., Die Verbreitungsweise der Karzinome u. die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena 1903.
200. Schmieden, Über den Bau u. die Genese der Leberkavernome. Virchows Arch. Bd. 161. S. 373. 1900.
201. Schottländer, Über Eierstockstuberkulose. Jena 1897.
202. Schreiber u. Neumann, Klammatocyten, Mastzellen u. primäre Wanderzellen. Festschrift f. M. Jaffé 1901. (Ref.)
203. Schreiber, Über ein bequemes Objekt zum Studium der Mastzellen. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 50.
204. Derselbe, Zentralbl. f. Pathol. 1903.
205. Schwarz, L., Über ein Epithelioma papillare. Virchows Archiv. Bd. 175. 1904.
206. Schridde, Ein Rundzellensarkom der Parotis. Zieglers Beiträge. Bd. 34. 1903.
207. Sello, Mitteilungen über die ungewöhnlichen Ausgänge und Komplikationen der genuinen fibrinösen Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 36. 1899.
208. Seydel, O., Epitheliale Geschwülste des Eierstocks. Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. VI. Jahrgang. 1899.
209. ten Siethoff, Botryomycose bij den mensch. Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde 1898. (ref.)
210. Silbermark, Fremdkörpertuberkulose der Zunge in Tumorform. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 64. 1902.
211. Stecksén, Studien über Curtis' Blastomycet vom geschwulstetiologischen Gesichtspunkte aus. Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Tübingen. Bd. 3. Heft 3. (ref.)
212. De Stefano, Die anatomischen Veränderungen der Niere bei experimenteller Hydronephrose. Ref. Zentralbl. f. Pathol. 1900. S. 483.
213. Stellwagon, Report of a case of blastomycetic dermatitis. Ref. Zentralblatt f. Chir. 1901. S. 483
214. Sterin, Beiträge zum Studium der Bothryomycosis. Inaug.-Diss. Bukarest 1903. (ref.)
215. Sternberg, Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. Zieglers Beiträge Bd. 32. 1902.
216. Studzinski, Über einen seltenen Fall von Staphylococcomycosis der Haut bei Diabetes mellitus. Virchows Archiv. Bd. 174. 1903.
217. Sumikawa, Ein Beitrag zur Genese der Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 34. 1903.
218. Thorel, Patholog.-anatom. Beobachtungen über Heilungsvorgänge bei Nephritis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 77. 1903.
219. Tollens, Über die Folgen der Markkegelobliteration der Kaninchenniere. Virch. Archiv. Bd. 177. 1904.
220. Trebs, Die Veränderungen des Hodens nach experimentellem Verschluss des Samenleiters. Inaug.-Diss. Marburg 1903.
221. Vermorel, Alphonse, Recherches anatomiques et expérimentales sur l'inflammation pleurale. Paris 1898. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1900. S. 332.
222. van Vleuten, Über Pachymeningitis hämorrhagica interna traumatica. In.-Diss. Bonn 1898.
223. Vogel, Zur Histologie der Pneumonia fibrosa chronica. Zieglers Beitr. Bd. 28. 1900.
224. Derselbe, Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der peritonealen Adhäsionen nach Laparotomie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 62. 1902.
225. Walker and Montgomery, Report of a case of blastomycosis of the skin etc. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1902. S. 997.
226. Watanabe, Versuche über die Wirkung in die Trachea eingeführter Tuberkelbazillen auf die Lunge von Kaninchen. Zieglers Beitr. Bd. 31. 1902.

227. Weber, Sitzung des Berliner Vereins f. innere Medizin vom 1. Dezbr. 1902.
228. Wechsberg, Beitrag zur Lehre von der primären Einwirkung des Tuberkelbacillus. Zieglers Beitr. Bd. 29. 1900.
229. Wentscher, Experimentelle Studien über das Eigenleben menschlicher Epidermiszellen ausserhalb des Organismus. Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898.
230. Derselbe, Ein weiterer Beitrag zur Überlebensfähigkeit der menschlichen Epidermiszelle. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 70. 1903.
231. Derselbe, Das Verhalten der menschlichen Epidermismitosen in exstirpierten Hautstücken, Zieglers Beitr. Bd. 39. 1903.
232. Werth, Sitzung des ärztl. Vereins zu Hamburg März 1901. Münch. med. Wochenschrift 1901. Nr. 24. S. 990.
233. Widal, Ravant et Dopter, Sur l'évolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans les épanchements des séreuses. Ref. Zentralbl. f. innere Medizin. 1903. p. 959.
234. Wiemann, Epidermoide mit Einschluss von Fremdkörpern. Zentralblatt für Chir. Jahrgg. 1902. S. 578.
235. Wlaeff u. Weinberg, Über die Natur der pathogenen Blastomyceten. Zentralbl. f. Pathol. 1900. S. 749.
236. Wlassow u. Sepp, Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphocyten des Blutes. Virchows Archiv. Bd. 176. 1904.
237. Wolff, Über die Erhaltung der Kernteilungsfiguren nach dem Tod und nach der Exstirpation und ihre Bedeutung für Transplantationsversuche. von Langenbecks Archiv. Bd. 59. 1899.
238. Derselbe, Über Mastzellen in Exsudaten. Münchener med. Wochenschrift. 1902. Nr. 6.
239. Wrede, Über Pseudotuberkulosebazillen beim Menschen. Zieglers Beiträge. Bd. 32. 1902.
240. Yamagiva, Über die entzündliche Gefässneubildung, speziell diejenige innerhalb von Pseudomembranen. Virchows Archiv. Bd. 132. 1893.
241. Ziegler, E., Über entzündliche Bindegewebsneubildung. Zentralblatt f. Pathologie. 1902.

Da bei dem Fehlen einer einheitlichen und scharf umschriebenen Definition für die Entzündung eine allgemeine Verständigung über die Fassung des Entzündungsbegriffes nicht zu erwarten war, hat Thoma seinerzeit den Vorschlag gemacht, den Entzündungsbegriff überhaupt fallen zu lassen. Während dieser Vorschlag aus praktischen Gründen keinen Anklang fand (bei Borst, Marchand, Schmaus u. a.), gewinnt in den letzten Jahren eine neue Auffassung von dem Wesen der Entzündung mehr und mehr Boden; dieselbe — wohl zuerst 1881 von Marchand geäußert — betrachtet die Entzündung als eine zweckmässige, d. h. für den Gesamtorganismus nützliche Einrichtung, die durch eine exzessive Steigerung bestimmter bereits unter physiologischen Verhältnissen vorkommender Lebensvorgänge des Organismus in Tätigkeit tritt, wobei die jene Steigerung hervorrufenden Einwirkungen als Entzündungsursachen bezeichnet werden.

Freilich ist nicht zu verkennen, dass diese dem Organismus im Kampfe gegen Schädlichkeiten zu Gebote stehende Schutzvorrichtung nicht für alle Fälle ausreicht (z. B. bei eitriger Peritonitis, wo Milliarden

von Mikroorganismen die Bauchhöhle überschwemmen), dass sie also u. U. mangelhaft ist, ja, dass sie in ihrem Gefolge andere Nachteile für den Organismus und die Funktion seiner Organe (z. B. durch Adhäsionsbildung etc.) mit sich bringt, indessen kann das jene Auffassung nicht wesentlich beeinflussen (Marchand 130). Wir können ferner annehmen, dass diese sich stets in gesetzmässiger Weise abspielenden Vorgänge der Entzündung durch allmähliche Anpassung phylogenetisch erworben wurden, zumal sie in ihren typischen Erscheinungen nur bei höheren Tieren vorkommen.

So hatte Thiersch (zit. bei Marchand 130) bereits früher hervorgehoben, dass der entwicklungsgeschichtlich tiefer stehende Organismus auf Schädigungen, die ihn treffen, mit reinen regenerativen Prozessen reagiert, dass aber, je höher entwickelt ein Organismus ist, um so unvollständiger die Regeneration ausfällt, um so mehr an deren Stelle die Erscheinungen der Entzündung treten. Messing (142) hat neuerdings Entzündungsversuche angestellt, in denen er bei niederen Tieren (von den Mollusken bis zu den Cölenteraten) die Wirkungen mechanischer, thermischer und chemischer Schädigungen zu studieren suchte; auf Grund seiner Beobachtungen hat er der gleichen Anschauung wie Thiersch Ausdruck verliehen.

Indessen ist die Rolle, die die Regenerationsvorgänge bei der Entzündung selbst der hochentwickelten Organismen noch spielen, eine sehr grosse; dieses nebeneinander Vorkommen beider Prozesse, sowie die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, diese regenerativen Vorgänge von den entzündlichen zeitlich und örtlich zu trennen, hat, wie bereits in den früheren Berichten Borst (22) eingehend auseinandersetzte, gewissen Autoren Veranlassung gegeben, die Regenerationsprozesse bei der Entzündung mehr als richtig in den Vordergrund zu stellen.

So hat z. B. Weigert von **mechanischen** Gesichtspunkten ausgehend, die entzündlichen Gewebswucherungen vollkommen den normalen Regenerationen oder Reparationen an die Seite gestellt; er stellte den Satz auf, dass pathologische Gewebswucherungen dann entstehen, „wenn irgendwie das normale Gleichgewichtsverhältnis der Gewebe und Gewebsteile zueinander gestört wird, wenn die physiologischen Schranken wegfallen, die ein Gewebsteil dem anderen setzt,“ d. h. das erste Moment ist eine Läsion, also Gewebsdefekt und damit tritt Verminderung des Wachstumswiderstandes ein, daher folgt Auslösung der Proliferation-Regeneration. Diese rein mechanische Auffassung Weigerts von der entzündlichen Gewebsneubildung, der teilweise wenigstens auch Ziegler zuneigt, ist von Marchand (besonders in seiner „Wundheilung“ [130]) mit Entschiedenheit bekämpft worden,

wobei derselbe jedoch das Vorhandensein einer aus komplizierten Komponenten (Spannungsverhältnisse, gleichmässige Verteilung des Nährmaterials, Regulierung von seiten des Nervensystems u. s. f.) zusammengesetzten gewissen Gleichgewichtslage des normalen Gewebes nicht leugnen will. Indessen weist Marchand durch verschiedene Beispiele nach, dass die Verminderung der Wachstumswiderstände durch Ausfall von Gewebsteilen keineswegs überall dieselben Wirkungen habe (l. c. S. 89), während andererseits entzündliche Wucherungsprozesse auch da leicht nachzuweisen seien, wo für die Annahme einer Verminderung der Wachstumswiderstände gar kein Grund gegeben sei; so z. B. bei der Fremdkörpereinheilung, bei der Fibrinorganisation etc.

Demgegenüber vertritt Mönckeberg (149) neuerdings den Weigertschen Standpunkt gelegentlich seiner Untersuchungen über die Fremdkörpereinheilung in der Pleuroperitonealhöhle. Er verweist darauf, wie es sich bei der Fremdkörpereinführung nicht um den Verlust „von ein Paar Serosae epithelien“ handeln könne, die ja bei mechanischer Entfernung (Muscatello [151]) einfach wieder ersetzt werden, sondern wie der eingeführte Fremdkörper (durch Atmungsexkursionen, Darmperistaltik etc.) weit schwerere mechanische Läsionen bewirkt, so dass er schliesslich auf der nackten *Elastica interna* aufsitzt. So würden also an der Haftstelle doch ganz neue Verhältnisse geschaffen, die Beziehungen der einzelnen Teile zueinander geändert, und zugleich das Gleichgewicht und die normale Gewebsspannung an der betr. Stelle gestört. Danach seien also doch dort die Bedingungen zu einer Gewebsproliferation im Sinne von Weigerts Theorie gegeben.

Auch Juliusberg (97) sucht der Weigertschen Lehre dadurch eine Stütze zu verleihen, dass er deren Gültigkeit auch für die Genese der spitzen Kondylome zu beweisen sucht, indem er in den frühesten Wucherungsstadien eine primäre Schädigung oder den Verlust des Oberflächenepithels — vielleicht bedingt durch einen Entzündungserreger — konstatieren zu können glaubt. (? Ref.)

Ebenso hat auch Herxheimer (83, 84, 85) versucht, die Sehnenflecke des Herzens, wie die sog. supravasalen Perikardknötchen als Wucherungen im Sinne Weigerts zu erklären, indem er sich davon überzeugt zu haben glaubt, dass das erste Stadium jener Gebilde durch eine infolge mechanischen Druckes bedingte Verflachung und Nekrose der Perikarddeckzellen bedingt sei, die durch Aufhebung der in der Gewebsspannung liegenden Wachstumswiderstände zur Wucherung des subepithelialen Bindegewebes führe. Wie unwahrscheinlich diese Erklärung Herxheimers ist, wird an anderer Stelle gezeigt werden. Doch sei noch bemerkt, dass lediglich aus der Analogie mit den Sehnenflecken Herxheimer auch die sog. Endokardschwien, wie

sie bei Aorteninsuffizienz an der Innenseite des linken Ventrikels sich vorfinden, durch primären Epithelverlust im Sinne Weigerts erklärt.

Endlich hat auch Wechsberg (228) für die Wirkungsweise der teils intravenös injizierten, teils in die vordere Augenkammer eingebrachten Tuberkelbazillen die Bedeutung des direkten formativen Reizes (Baumgarten) in Abrede gestellt und nachzuweisen gesucht, dass die eingeschwemmten Bazillen zuerst eine Schädigung der Gewebselemente und ihrer Zwischensubstanzen (Endothelien, Bindegewebszellen, elastische Fasern¹⁾) bedingen, die alsdann im Weigertschen Sinne durch Entspannung zur Wucherung der umgebenden Elemente führe. (Baumgarten [12 S. 24] dagegen hat in der frühzeitigen Schädigung eine besondere Giftwirkung der nach Wechsbergs Versuchsanordnung in der Emulsion nicht fein genug verteilten Bazillen erblickt.)

Fürst (63) ist sogar soweit gegangen, dass er die Entstehung von Riesenzellen im Sinne Weigerts gedeutet hat; durch den bei seinen Versuchen in Anwendung gebrachten Kältereiz erleidet nach seiner Anschauung das Protoplasma eine primäre Schädigung, eine funktionelle Läsion; dieselbe führt so zur Entspannung des Kernes und ermöglicht daher durch Fortfall von Wachstumshindernissen die Entwicklung der eigenen Proliferationsfähigkeit des Kernes, und zwar erfolgt, eben wegen der Protoplasmaschädigung nicht die mitotische, sondern die direkte Teilung.

Suchten so die vorliegenden Arbeiten die rein mechanische Theorie Weigerts von der entzündlichen Gewebswucherung weiter zu verallgemeinern und durch neue Beispiele zu stützen, so hat Ribbert (181) den Versuch gemacht, die mechanische Theorie auf eine viel breitere Basis zu stellen, worüber bereits Borst (22) berichtet hat; auch er hat die normale „Gewebsspannung“ als Wachstumshindernis bezeichnet, freilich aber diesen Begriff in einem viel weiteren Umfang gefasst. Abgesehen von den rein mechanischen Beziehungen der Zellen, Gewebe und Organe zueinander kommen nach seiner Auffassung noch eine Reihe anderer Momente in Betracht: so die Lagerung und die Druckverhältnisse, die Beziehungen zum Blutgefäßapparat und zum Nervensystem; ferner sind für dieses Gleichgewicht von Bedeutung eine Reihe von funktionellen Faktoren der einzelnen Organe (Drüsen-Sekretion; Muskulatur-Kontraktion; Knochen-Bewegung u. s. f.). Alle Störungen oder Änderungen in diesen Funktionen oder sonstigen Beziehungen sollen die Gleichgewichtslage des Organes aufheben und entzündliche Wucherung auslösen.

¹⁾ Für die auch Watanabe (226) den frühzeitigen Untergang bei intratrachealen Injektionen nachwies.

So finden sich denn auch eine Reihe von Arbeiten, bei denen experimentell die Folgen, die nach Störung dieser funktionellen Momente eintreten, studiert werden. Harley und Baratt (74) haben nach Unterbindung des Ductus hepaticus des einen Leberlappens eine deutliche Vermehrung des interlobulären Bindegewebes dieser Seite und dadurch bedingte geringe Schrumpfung der Leber eintreten sehen neben einer Verdickung der Blutgefässe. Brusis (33) hat an Kaninchen, Marzocchi und Bizzozero (133), sowie neuerdings Langemak (112a) haben an Hunden die Unterbindung des Speicheldrüsenausführungsganges vollzogen; Brusis hat als Folge eine beträchtliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und Abnahme der epithelialen Bestandteile konstatiert, wobei die alveoläre Anordnung verloren geht. Marzocchi und Bizzozero haben der erst allmählich eintretenden bindegewebigen Wucherung zuerst eine entzündliche Infiltration der ganzen Drüse mit polymorphkernigen Leukocyten vorausgehen sehen, während Langemak die bald nach der Unterbindung auftretende lymphocytäre Infiltration als Ödem (durch venöse Hyperämie bedingt) auffasst, an das sich rasch Bindegewebswucherung anschliesst. Einen sehr deutlichen Einfluss auf die epithelialen Elemente der mittleren und grösseren Ausführungsgänge haben bei diesen Unterbindungen Brusis und Langemak konstatiert, indem das Zylinderepithel jener durch deutliche Mehrschichtung plattenepithelähnlich wird¹⁾. Ribbert (183) berichtet selbst über ähnliche Beobachtungen, bei denen neben jener Umwandlung auch hochgradige Epithelwucherungen zustande kamen, die denen bei Karzinomen manchmal sehr ähnlich waren.

Die Wirkung einer Erhöhung der funktionellen Ansprüche („Funktioneller Reiz“ Schmaus [198]) haben Fiori (54), Galeotti und Santa (65) experimentell durch einseitige Nierenexstirpation studiert.

Bei ausgewachsenen Tieren tritt nur die vikariierende Hypertrophie in der erhalten gebliebenen anderen Niere ein, d. i. Vergrösserung der Glomeruli und Vermehrung der Tubuli contorti; die dagegen bei der Exstirpation am neugeborenen Tiere eintretende Vermehrung der Glomeruli ist wahrscheinlich auf Ausbildung von solchen Glomerulis zurückzuführen, die — vielleicht bei der Geburt rudimentär entwickelt — unter normalen Verhältnissen eine Rückbildung und Atrophie erfahren würden.

Während Galeotti und Santa nur kompensatorische Hypertrophie der anderen Niere erhielten, konstatierte Fiori neben parenchymatösen Veränderungen ausgesprochene interstitielle Wucherungsvorgänge (? Ref.).

Auch die experimentelle Unterbindung des einen Ureters (Lindemann und de Stefano) schafft eine Störung der Funktion und damit

¹⁾ Ähnliche Beobachtungen machte Schridde (206) bei einem Rundzellensarkom und Josura (96) bei chronischer Entzündung der Parotis.

eine Gewebsentspannung nach Ribbert; Lindemann (116) beobachtete dabei eine starke entzündliche Bindegewebswucherung, jedoch erst nach dem Untergang der parenchymatösen Elemente, während de Stefano (212) in keinem Stadium Bindegewebsneubildung nachweisen konnte. Um ähnliche, aber mehr umschriebene funktionelle Störungen zu erzeugen und deren Einfluss auf das Zwischengewebe zu studieren, haben Pettersen (168) und neuerdings Tollens (219) experimentell eine Obliteration der Markkegel und damit eine umschriebene Harnstauung im Rindengebiet zu erzielen gesucht; erster nämlich dadurch, dass er nach Längsspaltung der Niere durch eine Pyramide einen sterilen Seidenfaden zog, letzterer in noch zweckmässigerer Weise dadurch, dass er die freigelegte Papillenspitze verschorfte. In beiden Fällen zeigte sich sehr rasch, nachdem in den zugehörigen Harnkanälchen Stauungserscheinungen eingetreten waren, eine entzündliche Bindegewebswucherung und zwar viel stärker im betreffenden Rinden- wie im Markbezirk. Werden einige Ausführungskanälchen im Laufe der Zeit wieder durchgängig, so sistiert an dem zugehörigen Rindenteil die Bindegewebswucherung, ja es tritt sogar eine geringe Rückbildung ein; im Gebiet der den ständig verschlossenen Teilen entsprechenden Rindenpartien bildet sich völliger Untergang des secernierenden Parenchyms aus.

Wie der Hoden auf derartige funktionelle Störungen reagiert, darüber ist vorerst kein sicheres Urteil zu gewinnen; Ribbert hat nach doppelseitiger Unterbindung des Vas deferens noch nach Monaten keine Veränderungen (!) beobachtet, während Trebs (220) nach einseitiger Unterbindung in dem betreffenden Hoden Sistierung der Spermatogenese und allmähliche Atrophie eintreten sah.

Endlich hat Ribbert auch die Hyperämie als entspannendes und damit Wucherung auslösendes Moment betrachtet, indem sowohl die aktive wie die Stauungshyperämie das Organ unter grösseren Druck setzen, dasselbe vergrössern und seine einzelnen Teile in ihren gegenseitigen Beziehungen zueinander verändern sollen; andererseits spielt sicher sowohl die Vermehrung des zugeführten Nährmaterials als auch die gesteigerte Wärme eine grosse Rolle bei der Hyperämie.

Diese von Ribbert bereits wesentlich modifizierte mechanische Theorie der entzündlichen Neubildung nähert sich schon sehr der anderen sogenannten **organischen oder vitalistischen Auffassung** der entzündlichen Gewebswucherung, die einerseits chemische, andererseits physikalische (mechanische, thermische u. a.) auf die Zellen wirkende Reize als Ursache ihrer Proliferation annimmt.

Nach der Auffassung Marchands (Wundheilung 130), der Ref. hier im wesentlichen folgt, dürfen chemische Reize als der mächtigste

Faktor für die Erregung von Wucherungsvorgängen angesehen werden; unter ihrer Einwirkung zeigen die in der Nähe der Reizquelle gelegenen Gewebselemente (Bindegewebszellen und Gefässendothelien) zunächst Formveränderungen, die bis zu einer gewissen Grenze geht und dann zur Teilung der Zellen führt. An den Gefässendothelien hat diese Veränderungen zuerst Baumgarten (9) experimentell erzeugt, später unter verschiedenen Modifikationen Ribbert, Freudweiler (62a) neuerdings Sumikawa (217). Ferner sind chemische Reizwirkungen massgebend für die Richtung, die lokomotionsfähige Zellelemente (Blutleukocyten¹), Fibroblasten, Endothelien u. s. f.) nehmen, sie bestimmen auch die Wachstumsrichtung der sprossenden Bindegewebszellen und Kapillaren (Marchand 130 S. 148).

Ebenso wie der primäre chemische Reiz wirken auch die gewissermassen als Pioniere zuerst auftretenden Leukocyten durch ihren Zerfall chemotaktisch auf die nachfolgenden Zellelemente (Fibroblasten und Endothelien), denen sie wohl auch als Nährmaterial (durch Phagocytose) dienen mögen, und endlich hat zweifellos auch das Fibrin eine hochgradig anlockende Wirkung auf das Protoplasma von Leukocyten und sonstigen Gewebselementen, wie bei den Organisationsprozessen nachzuweisen ist (Marchand 130).

Zweifellos sind solche chemische Reizwirkungen die bei einseitiger Nierenexstirpation in der erhaltenen Niere auftretenden Wucherungsvorgänge; sie kommen sicher auch in Betracht bei einseitiger Exstirpation von solchen Organen jugendlicher Individuen, die ihre eigentliche Funktion erst später erlangen (Hoden) — wo also nach Schmaus (198) ein funktioneller Reiz noch nicht wirken kann, wo wir aber doch wohl von Anfang an schon einen inneren Sekretionsvorgang annehmen dürfen! Auch bei den nach Schilddrüsenexstirpation (Bensen [16], Blum [19]) auftretenden interstitiellen Wucherungen in den Nieren handelt es sich zweifellos um chemisch-toxische Reizwirkungen usw.

Bei den physikalischen zur Zellwucherung führenden Reizwirkungen kommen, wie Marchand (l. c.) weiter ausführt, zunächst sicher mechanische Momente in Betracht, welche z. B. die Endo- und Epithelien veranlassen, sich flächenhaft auf der Unterlage anzuheften, sich unter Vermehrung über freie Flächen (Thrombus, Fremdkörper, Fibrin etc.) hinüberzuschieben, und welche auch bei der Anlagerung der Leukocyten, Fibroblasten, Riesenzellen u. s. f. eine Rolle spielen (taktile Sensibilität.) Ausserdem besteht eine rein mechanisch irritative Wucherung unter der Einführung von Fremdkörpern (Borst 22, S. 525) sicher zu Recht, sowohl im Bereich der serösen Häute, wo sie besonders Mönckeberg betont, wie im Muskel- und Unterhautbindegewebe (Alferow [2], Maximow [134 ff.], v. Oppel [162]). Endlich wirkt neben vermehrter Nährstoffzufuhr die (aktive oder venöse) Hyperämie wohl auch durch den

¹ Für deren Durchwanderung setzte indessen Baumgarten (11) eine entzündliche Alteration der Gefässwand voraus.

erzeugten höheren Druck (s. S. 304) auf die Gewebe; indessen ist ein nicht zu unterschätzender Faktor bei der durch die Hyperämie bewirkten lebhaften Gewebsproliferation, wie sie z. B. Bum (35) experimentell für die Knochenkallus-Bildung nachwies, in der Temperaturerhöhung zu suchen (Marchand, l. c.). Dass abnorme Temperaturen tatsächlich einen direkten Einfluss auf die Zelltätigkeit besitzen, ist neben älteren Arbeiten neuerdings wieder durch die experimentellen Untersuchungen von Rischpler (185), Hochhaus (89) und Fuerst (63) nachgewiesen worden. Ähnlich wie früher Bizzozero und Penzo beobachtete Fuerst bei kurzen und öfter wiederholten leichten Kälte- und Wärmereizen hochgradige Epidermisverdickung bis aufs Achtfache, die meist durch Vergrösserung, teilweise auch durch Vermehrung der einzelnen Zellelemente bedingt war, während das Corium unbeteiligt blieb; dabei traten grosse und zahlreiche epitheliale Riesenzellen im Epithel der Haut (Rischpler) und Schleimhäute, der Milch- und Talgdrüsen (Fuerst) auf.

Schmaus (198, S. 19) weist darauf hin, dass gerade dieses Beispiel zeige, wie der Reiz oft nicht als wirkliche Ursache der formativen Tätigkeit des Gewebes betrachtet werden dürfe, sondern nur als eine Förderung des schon unter physiologischen Verhältnissen sich stets abspielenden Regenerationsprozesses zu betrachten sei; demgegenüber darf man aber nicht ausser Acht lassen, dass der Entzündungsvorgang überhaupt, wie alle anderen pathologischen Vorgänge nur Modifikationen und eventuell exzessive Steigerungen normaler d. i. innerhalb der physiologischen Breite bereits stattfindender Vorgänge darstellen! (Marchand [130, S. 73].)

Ribbert (183a) und besonders Hochhaus (89) haben dagegen durch Applikation stärkerer Kältereize oft direkte Gewebsnekrosen erzeugt (die beiden Autoren an Leber und Niere), nach denen sich, je nach der Grösse der Nekrose stärkere oder schwächere Wucherung des Bindegewebes einstellt; dieselben führen in der Leber zu ganz ähnlichen Bildern wie bei der atrophischen Cirrhose, doch ist es hier kaum statthaft von Entspannungswucherungen zu sprechen, da doch zweifellos durch die der Nekrose anheimfallenden Gewebsteile ein bedeutender chemischer Reiz auf die umgebenden Gewebe ausgeübt wird, worauf bereits Borst in seinem letzten Bericht hingewiesen hat.

Von den allgemeinen Bedingungen für das Zustandekommen pathologischer Wucherungsprozesse wenden wir uns nun an der Hand einiger neuerer Arbeiten zu einer kurzen Besprechung der bei der entzündlichen Gewebs-Neubildung sich im einzelnen abspielenden Vorgänge.

Was die Neubildung des Bindegewebes betrifft, so besteht mit fast allgemeiner Übereinstimmung die Anschauung, dass dieselbe grösstenteils von den präexistenten Bindegewebszellen ausgeht, wobei diejenigen Autoren, welche die Gefässendothelien den Bindegewebszellen

gleichstellen (Borst [22], Burkhardt [36], Kopée [107], Reinbach [180], Baumgarten [13]) auch mehr oder weniger diese Zellen am Aufbau des Bindegewebes teilnehmen lassen; was die Serosadeckzellen betrifft, so sei auf die späteren Ausführungen (s. S. 112 ff.) verwiesen. Indessen ist hier hervorzuheben, dass Aufrecht (7) immer noch (bei der indurierenden Pneumonie) an der Umwandlung der Exsudatleukocyten in Bindegewebe festhält, und ferner dass Maximow (137, S. 111) und Borst (26) auch neuerdings den lympho- und leukocytoiden also bedingt hämatogenen Elementen die Fähigkeit zuschreiben, sich — unter Bildung von fibrillärer Substanz — in echte Bindegewebszellen umzuwandeln; Marchand (130, S. 132) hält dagegen dies durchaus nicht für wahrscheinlich.

Über die Frage, ob einwandernde und -sprossende Fibroblasten allein imstande sind, richtiges Narbengewebe zu bilden, darüber hat Alferow (2) experimentelle Untersuchungen angestellt.

Borst (22, S. 487) hatte bei der Organisation einer Schleimbeutelblutung den Befund von einem längere Zeit gefässlosen Fasergewebe als besonders auffallend hervorgehoben, das sich angelagert an die (wahrscheinlich genügend Nährmaterial bietenden Ref.) Fibrinbälkchen vorfand. Nachdem früher bereits Fechner durch Einbringung von dünnen Glaskapillaren in das Unterhautbindegewebe von Hunden — er brachte die Kapillaren immer nach 24 Stunden wieder an einen anderen Platz — gezeigt hatte, dass die einwandernden Leukocyten nur regressive Veränderungen erleiden, hat Alferow nunmehr diese Experimente weitergeführt, nämlich unter Anwendung von Celloidinröhrchen, die zunächst 4 Tage lang an einer Stelle belassen und dann alle 2 Tage an einen anderen Ort fortbewegt wurden; so konnte Alferow konstatieren, dass hierbei bis zum 70. Tag innerhalb der Röhrchen noch keine Neigung zur Bildung von Narbengewebe eintritt, da durch die Anordnung des Experimentes die Einsprossung von Kapillaren verhindert wird, während die fibroblastischen Elemente innerhalb dieser Zeit bereits in grossem Umfange einwandern und einsprossen konnten.

Was nun die bei den Entzündungsprozessen zuerst auftretenden polymorphkernigen und multinukleären Leukocyten betrifft, so sind fast alle Autoren auch jetzt noch darüber einig, dass dieselben aus den Blutgefässen ausgewanderte Elemente darstellen; wenn auch neuerdings wieder u. a. Marchand (130), Wlassow und Sepp (236), wie früher schon Ehrlich, die aktive Bewegungsfähigkeit der Blutlymphocyten leugnen, im Gegensatz zu Almkvist (3), der sie bereits nach 20 bis 40 Minuten im Peritonealexsudat auftreten sah, so tritt andererseits Neumann (156) auch jüngst wieder dafür ein, dass sich die Blutlymphocyten rasch nach ihrer Auswanderung, also ausserhalb der Gefässe, in die verschiedenen Leukocytenformen umwandeln können, und dass sie sich eventuell später wieder in Lymphocyten zurückzubilden vermöchten.

Diese Leukocyten sind grösstenteils mit neutrophilen Granulationen versehen, während sich bei infektiösen Prozessen die eosinophilen Elemente (Noesske [157]) im Blut stark anhäufen sollen; die in geringer Zahl vorhandenen basophil gekörnten Elemente (Mastzellen) spielen keine Rolle.

Was die Herkunft dieser Wanderzellen betrifft, so sei an die früheren Arbeiten von Grawitz und seinen Schülern erinnert, die durch ihre mit der Froschcornea ausgeführten Versuche zu zeigen suchten, dass die nach der Implantation der (u. U. längere Zeit konservierten) Hornhaut auftretenden Zellen nicht eingewanderte Leukocyten, sondern veränderte und gewucherte Hornhautkörperchen seien; diese von vielen Seiten angefochtene und scheinbar widerlegte Anschauung suchte Grawitz später (72) nochmals durch Untersuchungen an der überlebenden Froschcornea zu stützen, indem er dieselbe teils ungefärbt, teils nach Vergoldung und nachträglicher Färbung vergleichend untersuchte. Auch hierbei führt er wiederum die sog. Spiessfiguren auf die veränderten Zellen der Cornea zurück, indem die Kerne jener aus den vielfach bizarr gestalteten, von einer Ebene in die andere gebogenen Kernen der Hornhautkörperchen durch Abschnürung entstehen sollten. Die von Leber, Orth und auch später von Lubarsch (117) angeführten Beobachtungen von typischen Spiessfiguren in vielen abgetöteten Hornhäuten betrachtet Grawitz nicht als beweisend, da dieselben auch schon in der normalen und fixierten Cornea zu beobachten seien. Freilich hat Lubarsch (l. c.) solche Spiessfiguren auch in unbelebten Fremdkörpern nachweisen können, indessen scheint doch so viel sicher zu sein, dass nicht alle die bei der Keratitis in der Cornea auftretenden Zellelemente auf eingewanderte Leukocyten zurückgeführt werden können; die Klärung der Ansichten über die Anteilnahme beider Zellarten an den Entzündungsvorgängen ist überhaupt noch keine völlige und noch keineswegs allgemein durchgeführten (Marchand 130).

Es sei hier gleich hervorgehoben, dass die hämatogene Abkunft dieser bei der frischen Entzündung auftretenden Leukocyten auch angesichts der neueren Forschungsergebnisse über die Herkunft der übrigen leukocyitären und leukocytoiden Elemente nicht in Zweifel gezogen wird.

Viel weniger übereinstimmend dagegen sind die Anschauungen über die Deutung und Herkunft der manchfachen anderen bei Entzündungsvorgängen auftretenden einkernigen Zellelemente; daher ist es vorerst für den Referent noch unmöglich, eine Zusammenfassung aller Anschauungen darüber zu geben, und es sei deshalb, ohne die einschlägige Literatur auch nur annähernd zu erschöpfen, nur ein kurzer Bericht über einzelne besonders wichtige Arbeiten erstattet:

So hat Maximow (134) unter Ziegler dessen frühere Untersuchungen wieder aufgenommen und dieselben unter technischer Modifikation in grösserem Massstab weiter und zu neuen Resultaten geführt. Während sich Maximow sowohl hinsichtlich der zuerst auftretenden Leukocyten wie auch der Fibroblasten ganz der Auffassung der anderen Autoren anschliesst, misst er eine ganz hervorragende Rolle den besonders charakterisierten grosskernigen Wanderzellen, seinen sogenannten Polyblasten bei, von denen er neuerdings (137) wieder betont, dass sie sowohl von den Mastzellen, wie von den Plasmazellen zu trennen seien, wenn auch „vielleicht die Abstammung dieser Zellen in letzter Linie die gleiche sein möge.“

Die bei der Entzündung auftretenden lymphocytären, runden, amöboiden Wanderzellen — diese sog. Polyblasten — sind zum grössten Teil aus den Gefässen ausgewanderte einkernige Leukocyten, zum kleinen Teil werden sie von den bei Beginn der Entzündung mobil gewordenen präformierten Klastocyten (Ranviera) oder Klasto-

cytanähnlichen Adventitialzellen der kleinen Blutgefässe gebildet. Sie sind bei der Entzündung stets, aber in verschieden grosser Menge vorhanden, später untermischt mit Fibroblasten und polynukleären (emigrierten) Leukocyten. Diese Polyblasten legen sich oft Fremdkörpern endothelartig flach an (taktile Sensibilität), wirken hochgradig phagocytär und bilden auch die sog. Fremdkörperriesenzellen, die selbst keiner weiteren Entwicklung fähig sind und nach Beendigung ihrer verschiedenen Tätigkeit zugrunde gehen.

Die Polyblasten bilden zwar selbst kein Bindegewebe, dagegen werden sie in dem von den Fibroblasten gebildeten Bindegewebe eventuell dauernd sessil, ohne jedoch ihren besonderen Charakter aufzugeben. Andere lagern sich nach Ablauf der Entzündung wieder als adventitielle Klastmatocyten den Gefässen direkt an, um bei frischer Entzündung des Narbengewebes (136) wieder mobil zu werden, wobei sie von neuen aus den Gefässen auswandernden Polyblasten unterstützt werden.

Dass seine Polyblasten nicht identisch seien mit Mastzellen, betont noch Maximow besonders deshalb, weil sie vielmehr an der im Verlauf der Entzündung stets zu beobachtenden Vernichtung der Mastzellen lebhaft Anteil nehmen; letztere fehlen daher auch im fertigen Narbengewebe meist völlig.

Die sog. Mastzellen sind im allgemeinen (nach Schreiber 202 u. ff.) charakterisiert durch ihre mit basischen Anilinfarben färbbare Protoplasmagranula, die vielleicht für den Stoffwechsel und die Lebensfähigkeit der Zellen des Bindegewebes von Bedeutung sind (Maximow 137). Michaelis (145) trennt streng Blutmastzellen, die Wolff massenhaft im Pleuraexsudat auftreten sah, und Bindegewebsmastzellen, während Hirschmann (87), der den Durchtrittsvorgang der Mastzellen aus dem Gefäss beobachtet hat, dieselben deshalb alle als umgewandelte Blutleukocyten auffasst, die erst im Entzündungsgebiet die basophilen Granula aufnehmen. Schreiber und Neumann (202) halten die Ranvierschen Klastmatocyten, da sie die typischen Mastzellengranula besitzen sollen, für identisch mit Mastzellen, zumal da auch Maximow in seinen Polyblasten wie Klastmatocyten zweifellos analoge Granula gefunden habe; die entgegenstehenden Angaben Marchands und Ranviers werden darauf zurückgeführt, dass die von diesen Autoren zur Fixierung benutzte Osmiumsäure die Granula zur Quellung und Auflösung bringen soll. (Schreiber 203.)

Die Schwierigkeit der Mastzellenabgrenzung wird noch um so grösser, als es auch Mastzellen mit der für Plasmazellen typischen Struktur des Kernes gibt, („Plasma-Mastzellen“ nach Krompecher [106]) was Ehrlich (50) neuerdings wieder hervorhebt.

Die Plasmazellen, die bei den Entzündungsprozessen eine weit grössere Rolle spielen, wie die Mastzellen, sind nach letzterem Autor (l. c.) charakterisiert durch ihr wabiges Protoplasma, in dessen Maschen das „amorph-körnige Granoplasma“ eingelagert ist; der ovale Zellkern (— entweder ein Kern exzentrisch oder zwei Kerne polar gelagert —)

zeigt eine ganz charakteristische Verteilung der 5—8 vorhandenen Chromatinkörner mit zentral gelegenen Kernkörperchen in radförmiger Anordnung zueinander. Hinsichtlich der Herkunft der Plasmazellen stehen sich noch immer die histiogene Auffassung der Unnaschen Schule und die hämatogene Neissers und seiner Schüler gegenüber; für die erstere sind neuerdings neben Pappenheim (165, 166), Bosellini (27), Foà (55) und Ehrlich (l.c.) eingetreten, während deren lymphocytäre bzw. leukocytäre Natur von Marchand, Ziegler (241), Justi (98), Marschalko (131), Schottländer (201), Krompacher (106), Reinbach (180), Hoffmann (90), neuerdings Porcile (177) u. a. hervorgehoben wird; Joannovicz (93) dagegen steht auf einem vermittelnden Standpunkte, indem er die Plasmazellen sowohl von jungen Bindegewebszellen wie von Lymphocyten und einkernigen Leukocyten ableitet. Dadurch, dass einzelne Anhänger der hämatogenen Abkunft den Übergang der Plasmazellen in richtige Bindegewebszellen ebenso wie in sog. Epitheloidzellen (Marschalko, Krompacher, Schottländer) annehmen, legen auch sie hämatogenen Elementen die Fähigkeit bei, Bindegewebe zu bilden.

Marchand (129) hat nun sowohl die verschiedenen bei der Entzündung auftretenden lympho- und leukocytären Elemente, sowie Mast- und Plasmazellen in Verbindung gebracht mit jenen oben bereits erwähnten klastomocytenähnlichen Adventitialzellen. Analog den von Saxer (zit. bei Borst 22) beim Fötus nachgewiesenen perivaskulär gelagerten Zellherden, in denen eine Brutstätte verschiedenkerniger Lymphocytenformen und kernhaltiger Erythrocyten zu erblicken ist, hat Marchand jene Adventitialzellen aufgefasst, die (l. c. S. 127) „schon von früh an dem Bindegewebe eigen sind und (nicht bloss am Netz, sondern auch an anderen Teilen) die Eigenschaft haben, sich hauptsächlich den Gefässen anzuschliessen, ohne an dieselben gebunden zu sein; . . . im Netz junger Tiere sieht man sie mit den wachsenden Gefässsprossen vorrücken“; später finden sie sich als Belag typischer spindelförmiger Adventitialzellen mit sehr fein ausgezogenen Enden, „die den Endothelzellen von aussen anliegen und dann recht verschieden von den (in späteren Stadien) mehr freiliegenden vakuolären Zellen aussehen können; man kann sich aber nicht selten davon überzeugen, dass diese Elemente mit einem Teile ihres Zellkörpers sich von dem Gefässrohr abheben und die vakuoläre Beschaffenheit (Ranvier) annehmen, so dass sie sich schliesslich nicht von den freiliegenden unterscheiden lassen.“

Neuere Versuche Marchands haben nun ergeben, dass sich bei der Entzündung (nach Einführung von Stärkeaufschwemmung in die Peritonealhöhle des Kaninchens) jene Zellen vergrössern, vermehren und

sich in grosse protoplasmareiche Elemente umwandeln, die zahlreiche kleine Vakuolen einschliessen und oft mit sehr vielen stumpf endenden Ausläufern versehen sind. Daneben aber sieht man in grosser Zahl Übergänge derselben zu kleineren, meist einkernigen Zellen verschiedener Gestalt mit phagocytärer Funktion und endlich kleinere einkernige Lymphocyten-Formen; dass alle diese Zellformen durch fortgesetzte mitotische Teilung¹⁾ auseinander hervorgehen, glaubt Marchand sicher annehmen zu können, wodurch jedoch die Bedeutung der im akut entzündlichen Exsudate auftretenden, zweifellos aus den Gefässen emigrierten polynukleären Leukocyten nicht beeinträchtigt werden soll.

Zu diesen bei der Entzündung aus den Adventitialzellen hervorgehenden Elementen gehören nach Marchand höchst wahrscheinlich auch die Mast- und Plasmazellen, wobei die Bildung der Granula, sowie die eigentümliche Umgestaltung der Kerne etc. als sekundäre Vorgänge aufzufassen sein mögen. Die ganze Gruppe dieser ausserhalb der Gefässe gebildeten Zellelemente bezeichnet Marchand als „leukocytoide Zellen.“ Dass diese Zellen wieder in die Blutbahn gelangen können, hält Marchand wohl für möglich, dagegen nimmt er eine Umwandlung dieser leukocytoiden Elemente in Bindegewebszellen nicht als wahrscheinlich an; indessen will Borst (26), der die früheren Marchandschen Untersuchungsergebnisse sonst bestätigte, diesen lympho- und leukocytoiden Elementen die Fähigkeit, fibrilläres Bindegewebe zu bilden, zusprechen.

Diese Angabe Borsts, die er auf Grund seiner Untersuchungen über die Heilungsvorgänge nach Sehnenplastik ausspricht, ist um deswillen besonders bemerkenswert, da er die Verwechslung mit andersartigen Zellelementen sicher ausschliessen zu können glaubt; denn auf Grund seiner Beobachtungen vermag Borst „aus den Mitosen der einzelnen Gewebsarten (gewöhnliches Bindegewebe, Gefässgewebe, Sehnen- und Knorpelgewebe) gewisse charakteristische Besonderheiten nachzuweisen, durch deren Kennntnis man in den Stand gesetzt wird, die Herkunft wuchernder Zellmassen mit einiger Sicherheit zu bestimmen“.

(? Ref.).

Die Entstehung jenes Formenkreises der leukocytoiden Zellelemente aus den Adventitialzellen, wie sie — wenn auch mit Reserve — Marchand vertritt, bietet zugleich eine plausible Erklärung für das Zustandekommen der „sog. kleinzelligen Infiltration“, jener zelligen Anhäufungen, die wir besonders bei chronischen interstitiellen Entzündungen auftreten sehen, und die wir kaum mehr als lediglich in grosser Menge ausgewanderte Blutlymphocyten (wie früher Baumgarten, Lubarsch, Neumann u. a.) auffassen können.

Andererseits hat Ribbert (181) eine neue Auffassung jener klein-

¹⁾ Borst, der diese Verhältnisse auch neuerdings (25a) bei Studien über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bestätigte, nimmt meist direkte Teilung jener Adventitialzellen an.

zelligen Infiltrationsherde gebracht, indem er in ihnen präformierte Herde lymphatischen Gewebes erblickt, die meist perivaskulär gelegen bei entzündlichen Prozessen sich vergrösserten, da sie in die Lymphwege eingeschaltet das schädigende Agens längere Zeit festhielten.

In ähnlicher Weise hat Marcuse (132) die Bildung der Leberlymphome bei Infektionskrankheiten (häufig bei Typhus, Diphtherie, Scharlach, seltener bei Masern, Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten) erklärt, die oft als röhrenförmige Anhäufungen lymphatischer Elemente die Pfortaderäste begleiten. Auch der eigenartigen Beobachtung von Finger (53) sei hier gedacht, der einen das grob anatomische Bild der universellen Miliartuberkulose bietenden Fall beschreibt; die Lokalisation der in fast sämtlichen Organen vorgefundenen kleinen jungen Lymphome sprach — wenn auch nicht mit voller Sicherheit — sowohl gegen Entstehung aus emigrierten als auch aus gewucherten fixen Gewebe-Elementen, so dass nur der Gedanke blieb „eine Entstehung der Knötchen aus schon vorhandenem, gerade bei Kindern und jugendlichen Individuen bekanntlich in allen Organen weitverbreiteten lymphatischen Gewebe anzunehmen.“ Möglicherweise gehört auch der von Wrede (239) beschriebene Fall von Pseudotuberkulose beim Menschen hierher.

Sawada (195) dehnte diese Annahme Ribberts sogar auf die Erklärung der Miliartuberkulose der Lungen aus, indem er auch experimentell die Ablagerung der Bazillen und die Anfänge der Tuberkelbildungen in den präformierten Lymphknoten nachzuweisen suchte. In den sehr engen Kapillaren der letzteren, die von den Pulmonalarterienästen gespeist werden, sollen die im Kreislauf zirkulierenden und die weiten Lungenkapillaren leicht passierenden Tuberkelbazillen allmählich förmlich abfiltriert werden und auf diese Weise dort zur Tuberkelbildung führen.

Neben diesen progressiven Entwicklungen jener bereits präformierten, aber oft nur sehr wenig entwickelten Herdchen von lymphoider Substanz muss Ribbert auch eine Neubildung derartiger Elemente (z. B. in entzündlich neugebildeten Bindegewebspartien) annehmen.

Dass gegen die Darstellungen Ribberts in dieser Form Manches einzuwenden ist, hat Borst (22 S. 507) bereits ausführlich dargelegt, indessen kommen seine Anschauungen über die Entstehung der „kleinzelligen Infiltrationsherde“ aus präformierten Zellbildungsstätten im allgemeinen den Marchandschen Ausführungen noch am nächsten.

Unter den zahlreichen neueren Arbeiten, die sich mit dem detaillierten Studium der Entzündungsprozesse befassen, nehmen wiederum eine hervorragende Stelle die Untersuchungen ein, welche die **Entzündungsprozesse der serösen Häute** und die sich dabei im einzelnen abspielenden Vorgänge behandeln.

Bei diesen Studien steht wie früher, so auch jetzt noch im Vordergrund des Interesses die Anteilnahme der Serosadeckzellen

(Marchand) an diesen Entzündungsprozessen und insbesondere die Frage, ob dieselben am Aufbau des neu sich bildenden Bindegewebes teilnehmen oder nicht. Ohne auf die verschiedenen Anschauungen über die entwicklungsgeschichtliche Stellung des Serosaendothels einzugehen mag hier manchen Autoren gegenüber darauf hingewiesen werden, dass es für die Beurteilung pathologischer Vorgänge sehr oft nur einen bedingten Wert hat, den einzelnen Zellen in ihre entwicklungsgeschichtliche Vorzeit nachzugehen (Borst 22 S. 476).

Aus Borsts letztem Berichte hatte sich ergeben, dass eine Reihe namhafter deutscher und ausländischer Forscher für eine Beteiligung dieser Serosadeckzellen an dem Bindegewebsaufbau eingetreten ist. Borst, der selbst ausgedehnte Untersuchungen über intraperitoneale Entzündungsvorgänge angestellt hat, gibt zwar zu, dass er selbst einwandfreie Bilder für die besagte Umwandlungsfähigkeit nicht hat erhalten können, doch glaubt er, dass auf Grund der Untersuchungsergebnisse der anderen Autoren besonders Marchands die Frage im positiven Sinn entschieden sei.

Marchand selbst, wohl der kompetenteste Bearbeiter der vorliegenden Frage, hat seine früheren Ergebnisse noch zu erweitern und zu sichern bemüht; er hat sich 1898 (bei der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft) dahin geäußert, dass nach seinen am lebenden und am fixierten Objekt gewonnenen Anschauungen die Endothelwucherungen wohl in manchen Fällen mit der Bindegewebsbildung nichts zu tun hätten, in anderen Präparaten aber sei eine Umwandlung der gewucherten Deckzellen in sternförmige verästelte vielstrahlige Zellen, sowie das Auftreten von Fibrillen innerhalb des Protoplasmas derselben nicht zu bestreiten, d. h. also eine Umwandlung in typische Bindegewebszellen.

Auch Vermorel (221) schildert, wie bei der aseptischen Entzündung an der Pleura nach 48 Stunden unter der Fibrinschicht die gequollenen und gewucherten Endothelien Fortsätze bilden, die sich mit den Fortsätzen anderer verbinden; während sie manchmal nur noch durch einen Fortsatz mit der Unterlage zusammenhängen, können sie sich ganz lösen und den Fibrinfäden folgend (taktile Sensibilität!) sich in die Fibrinschicht hinein bewegen. Da Vermorel diese Deckzellen den Bindegewebszellen gleichstellt, so lässt er sie auch am Bindegewebsaufbau teilnehmen; der gleichen Anschauung sind Widal, Ravant und Dopter (233), Kopéc (107) und auch Lubarsch (118, S. 219) u. a.

Ziegler (l. c.), der sich sofort in der Diskussion gegen die Marchandschen Anschauungen ausgesprochen hat, liess ebenso in der Folgezeit durch seine Schüler (u. a. Büttner [39] und v. Brunn [32])

darauf hinweisen, dass diese mit Fortsätzen versehenen Zellen, die sich in die Fibrinschicht vorschieben, grösstenteils den tieferen bindegewebigen Zellen der Serosa angehörten. Andererseits gibt es tatsächlich bei der Entzündung eigenartige Veränderungen der Deckzellen, wie sie zuerst von Ranvier beobachtet und später von Vermorel und Marchand eingehend beschrieben wurden, indessen handelt es sich dabei, was v. Brunn besonders nachweist, nicht, wie obige Autoren annehmen, um aktive Bildung von Fortsätzen. Der letztere beobachtete nämlich häufig eine passive bogenförmige Abdrängung der Endothelzellen von ihrer Unterlage durch austretende Leukocyten, wodurch dann, wenn an einer Stelle eine Loslösung bis auf einen Stiel erfolgt, eine scheinbare Fortsatzbildung zu konstatieren ist; auch kann bei Gestaltveränderung (Quellung und Verdickung) der Zellen eine teilweise Lösung der seitlichen Verbindungen mit den Nachbarzellen eintreten, wodurch die Zelle, wenn sie im frischen Objekt von oben gesehen wird, ebenfalls eine netzartige verästelte Gestalt aufweisen kann. Andererseits betont v. Brunn die Möglichkeit, dass die Endothelzellen häufig in die zwischen den Fibrinbalken befindlichen Lücken hineingedrängt werden und sich so denselben adaptieren; endlich kann auch das Verhalten der Deckzellen dem auftretenden Fibrin gegenüber zu falschen Deutungen Veranlassung geben, in dem sich eine scheinbare Bildung von Fortsätzen findet, die unmittelbar in Fibrinfäden übergehen, sodass das Fibrin manchmal ohne Grenze aus dem Zellprotoplasma herauszufließen scheint, — Vorgänge, wie sie ähnlich auch Saltykow (192) beschrieben hat.

Bekanntlich hatte Roloff (186) geglaubt, den direkten Übergang der Serosadeckzellen in Bindegewebszellen experimentell nachweisen zu können, doch waren seine Angaben durch die Nachuntersuchungen Hinsbergs (86) nicht bestätigt worden. Borst (22) hat nun freilich die Beweiskraft der letzteren Arbeit in Zweifel gezogen, indessen kommt nach ihm auch Büttner (39) zu dem gleichen Resultat. Ebenso sind auch Herxheimer (82), Coënen (41), Mönckeberg (149), v. Oppel (161) und Mac Callum (120) für die selbständige epitheliale Auffassung des Pleuroperitoneal- und Perikardendothels eingetreten.

Übrigens sind Roloffs Resultate auch von Marchand stark in Zweifel gezogen worden, zumal da derselbe (M.) nie den extremen Standpunkt z. B. der französischen Autoren wie Cornil, Dopter, Ravant, Ranvier und Widal etc. geteilt und nie in Abrede gestellt hat, dass den Serosadeckzellen neben den Bindegewebszellen eine ganz besondere Stellung zukomme. Endlich ist gegenüber den allzu bestimmten Schlussfolgerungen mancher Autoren darauf hinzuweisen, dass gerade der in dieser Frage wohl kompetenteste Forscher, Marchand, sich in spä-

terer Zeit selbst noch vorsichtiger hinsichtlich der Deutung seiner Befunde äussert, wenn er schreibt (130, S. 109): „Dennoch ist die Beteiligung der Serosadeckzellen an der Bildung des fibrillären Bindegewebes schwer mit Sicherheit festzustellen, da durch das gleichzeitig eindringende tiefere Bindegewebe die Unterscheidung sehr erschwert wird.“

Für die epitheliale Natur der Serosadeckzellen sind wohl mit Recht früher schon von Paladino, Kolosow und später von v. Brunn (32) und Mönckeberg (149) die eigenartigen Bürstenbesätze oder Härchensäume¹⁾ an der Oberfläche der Deckzellen von Pleura, Perikard und Peritoneum angeführt worden. Ferner sei auch noch an die mit kubischem Epithel ausgekleideten, stellenweise schon unter normalen Verhältnissen vorhandenen (R. Meyer [143]), noch häufiger aber bei produktiven Entzündungen und organisatorischen Vorgängen zu beobachtenden Hohl- und Spalträume erinnert, über deren Vorkommen bereits Borst in den letzten Berichten referiert hat; doch hat derselbe nicht, wie es besonders v. Brunn (32) tut, gerade diese Bildungen mit als Beweis für die epitheliale Natur der Serosadeckzellen angeführt; denn es ist eigentlich nicht recht einzusehen, warum die letzteren unter so günstigen Umständen kein Bindegewebe bilden, wenn sie überhaupt dazu befähigt sind. Wenn hier Borst (22) davon spricht, dass sie unter solchen Umständen eben „zu ihrer Cöloumnatur zurückkehren“, so ist damit dieser auffallende Widerspruch auch nicht erklärt.

R. Meyer (143) hat diese drüsenähnlichen Bildungen neuerdings wieder u. a. im Serosaüberzug der Vorder- und Rückseite des Uterus in der Nähe der Umschlagsstelle des Peritoneums, also in der Tiefe des Beckens, beschrieben, wo die Spalträume von hochkubischem, ja zylindrischem Epithel ausgekleidet sind und auf Serienschnitten teilweise noch mit der freien Leibeshöhle in Zusammenhang stehen. Ein besonders schönes Beispiel derartiger hochgradiger Wucherungen hat Meyer an anderer Stelle (144) beschrieben: Nach Laparotomie mit Ventrofixation des Uterus hatte sich an der Fixierungsstelle durch Verwachsung von Uterus, Bauchwand und Netz ein derber narbiger Knoten gebildet, der sich — wegen Beschwerden extirpiert — mikroskopisch dicht durchsetzt erwies von epithelialen Cysten, Kanälchen und drüsenähnlichen Spalten, die grossenteils miteinander zusammenhängen und von narbigem Gewebe umgeben waren. Auch hier handelt es sich wie in all den früher beschriebenen Fällen um zahlreiche bei der entzündlichen Verwachsung erhalten gebliebene oder durch Retraktion des Organisationsgewebes erst entstandene Spalträume, die alsdann vom Serosaendothel ausgekleidet wurden.

Bekanntlich glaubte Graser (70) seinerzeit beobachtet zu haben, dass bereits nach 36 Stunden an zwei aufeinander gepressten Serosaflächen eine direkte Vereinigung infolge von gegenseitiger Durchflechtung der Endothelzellen stattfinden könne, ein Vorgang, der für die Bedeutung der Serosadeckzellen von ganz besonderem Interesse wäre

¹⁾ Ihre Bedeutung ist nicht ganz klar, wahrscheinlich bezwecken sie eine Oberflächenvergrösserung zwecks Resorption. Sie können, wenn auch sicher selten (Ref. 139) noch an freien Deckzellen in Pleuraergüssen beobachtet werden.

und Borst (22, S. 481) hält ebenfalls noch daran fest, dass auch ohne Leukocytenbeteiligung und Exsudatbildung einhergehende direkte Verwachsungen seröser Flächen zustande kämen. Demgegenüber stehen sowohl Muscatellos Untersuchungen (152, S. 480), wie auch die Anschauung Marchands (130, S. 294), dass „für die Verwachsung zweier aneinanderliegenden serösen Flächen als zweifellose Vorbedingung eine fibrinöse Verklebung — als das Resultat einer, wenn auch leichten Entzündung —“ gefordert werden müsse.

Die entsprechenden Untersuchungen Saltykows (192) an Leichenmaterial haben ebenso wie die Experimente von Heinz (78) gezeigt, dass eine Verklebung durch einen kaum erkennbaren Fibrinstreifen stattfinden kann, der die Epithelien fest zusammenkittet, und auch Büttner (39) hat durch Experimente an den Blättern der Tunica vaginalis testis für diese das gleiche Verhältnis zu zeigen vermocht; er glaubt, dass wahrscheinlich später wieder bei einer Verflüssigung des verklebenden Fibrins eine Lösung der beiden Blätter stattfinden kann; wenn aber Verwachsungen eintreten, dann nehmen an deren Bildung die Epithelien, wie unter obigen Verhältnissen genau zu erkennen sei, nicht Teil. Sie werden vielmehr abgestossen und gehen zugrunde, während die bindegewebigen Elemente der tieferen Schichten die Verwachsungen bedingen.

Die Annahme von Heinz, dass für das Zustandekommen einer Verklebung und Verwachsung der primäre Verlust der Deckepithelien Vorbedingung sei, wurde von Marchand (130) und Muscatello (152) bestritten; denn dass sich die Fibrinexsudation durch die in ihrem Zusammenhang gelockerten Epithelzellen hindurch auf die Oberfläche ergiessen kann, und dass mithin unter einer eventuell dichten Fibrinschichte ein festhaftender, oft freilich gequollener, eventuell sogar mehrschichtiger Epithelbelag erhalten sein kann, haben frühere Beobachter und besonders neuerdings Muscatello (experimentell) und Saltykow des öfteren nachgewiesen.

Kommt dann unter solchen Verhältnissen die Verwachsung und Organisation durch Eindringen von Gefässsprossen und Fibroblasten aus den subepithelialen Schichten zustande, so können diese unter der Fibrinschichte noch erhalten gebliebenen Deckzellen selbst nach vollendeter Organisation noch persistieren und die Spalträume, die entweder schon vorhanden waren oder sich erst durch Retraktion des organisierenden Bindegewebes bilden, durch mitotische Proliferation ihrer Elemente auskleiden (Saltykow) entsprechend ihrer Neigung, freie Oberflächen zu überziehen; dabei stehen, wie von Oppel (161) für das Epikard gezeigt hat, die Achsen der Teilungsspindeln stets parallel der zu überkleidenden Oberfläche.

Unter solchen Verhältnissen entstanden erklären sich die oben bereits erwähnten epithelialen drüsen- und spaltenartigen Einschlüsse in frischen und älteren Adhäsionen ganz ohne Schwierigkeit, was besonders gegenüber den andersartigen Erklärungsversuchen Herxheimers (s. S. 336 ff.) betont sei. Dass sich übrigens die Deckzellen auch erst sekundär in offene Spalten seitlich von der freien Serosa hereinschieben können, lässt sich auf Serienschnitten leicht nachweisen.

Neben diesen Studien über den Ablauf der Entzündungserscheinungen von der ersten Fibrinexsudation an bis zur fertigen bindegewebigen Verwachsung, wurden auch neuerdings die Bedingungen für das Zustandekommen derartiger in klinischer Beziehung oft so wichtigen Verwachsungen experimentell studiert. Vermorel (221) hat gezeigt, dass sich durch Vernähung, Kauterisation und Ätzung der Pleurablätter Adhäsionen erzeugen lassen, nach Heinz (76, 77, 78) und Vogel (224) auch durch intensive chemische Reize (Applikation von Terpentinöl und Jodpräparaten).

Leichte Verletzungen, wie einfache mechanische Entfernung des Serosadeckepithels (Muscatello (152) und oberflächliche Serosawunden (Franz, Vogel) bedingen keine Verwachsungen. Während es Keltenborn (102) und Küstner (110) u. a. nicht gelungen war, durch Brandschorfe Verwachsungen zu erzeugen, gelangten Franz (62) und Vogel (224) zu entgegengesetzten Resultaten; dass sich übrigens durch Anlegung von Brandschorfen die Infektionsgefahren für das Peritoneum wesentlich erhöhen, haben Franz und ten Brink (31) gezeigt, Cohn (42) hat das gleiche für die Haut nachgewiesen. Auffallend ist Vogels Beobachtung, dass Substanzverluste (z. B. durch Brandschorf oder Ätzung), die so intensiv sind, dass sie eine prima intentio hindern, ohne Adhäsionsbildung heilen sollen; vielleicht erklären sich daraus die abweichenden Resultate Keltenborns, Küstners u. a.

Über Vogels weitere Versuche (z. B. Einbringung von dickflüssigen, indifferenten Substanzen in die Bauchhöhle zur Verhütung von Adhäsionen) will ich hinweggehen, nur auf seine experimentellen Untersuchungen über das Verhalten von freiem Blut innerhalb der Bauchhöhle sei kurz hingewiesen. Aus denselben geht hervor, dass künstlich eingeführtes Blut vom Peritoneum anstandslos resorbiert wird¹⁾, bei Blutungen aus intraperitonealen Wunden dagegen erfolgt — jeoch nur an der Wundstelle — Gerinnung und Organisation analog den Verhältnissen im Thrombus.

¹⁾ Das gleiche Verhalten hat Jaffé (90 b) von seiten der Synovialmembran bei seinen experimentellen Bluteinspritzungen ins Kniegelenk konstatieren können.

Durch einfache Injektion einer Aleuronataufschwemmung gelingt es nicht, Pleuraadhäsionen zu erzeugen [Coënen (41) und Schiffmann (196)] und auch Karewski (100) konnte durch Vernähung der Pleura und Lungen beim Hunde erst dann Adhäsionen erzeugen, als er mit Terpentinöl getränkte Seidenfäden als Nahtmaterial verwendete; dagegen hat Büttner (39) durch einfache Vernähung die Blätter der Tunica vaginalis testis zur Verwachsung gebracht.

Wie schon früher besonders von den französischen Autoren sowie von Marchand und seinen Schülern etc., so wurden auch neuerdings die entzündlichen Prozesse im Bereich der serösen Häute studiert an den Vorgängen bei der Einheilung von Fremdkörpern. Da die früheren Methoden schon eingehend in den Berichten [Borst (22)] gewürdigt wurden, so sei nur kurz darauf hingewiesen, dass auch die neueren Untersuchungen sich im grossen und ganzen in den gleichen Bahnen bewegen. So wurden teils Aleuronat [Coënen (41), Heinz (77), Schiffmann (196)], teils Lycopodiumaufschwemmungen [Hinsberg (86), Mönckeberg (149)] injiziert, Vermorel (221) hat Schwamm- und Holunderstückchen angewandt, v. Brunn (32) zarte Holunderplättchen zwischen Zwerchfell und Leber, sowie in die Pleurahöhle eingeführt. Mönckeberg und v. Brunn haben dabei zuerst einen Pneumothorax erzeugt, der für die Beobachtung der Veränderungen an den Deckzellen wesentliche Vorteile bietet, da derselbe die mechanischen Störungen des Epithels bei den Expirationsbewegungen ausschaltet. Büttner (39) hat wie früher Roloff (186) den laparotomierten Tieren mit physiologischer NaCl-lösung getränkte Seidenfäden in die Bauchhöhle gebracht und die entzündlich-reaktiven Prozesse danach studiert, Cornil und Carnot (43) führten künstlich Fibrin intraperitoneal ein und studierten dessen Organisation, die ganz wie bei Exsudatfibrin erfolgte; endlich haben Borst und Rühle (190) blutgefüllte sterilisierte Fischblasen in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen versenkt und deren Einheilungsprozesse studiert, worüber ersterer bereits in den letzten Berichten referiert hat. Daneben mag eine zufällige Beobachtung Helbing's (81) von intraperitonealer Fremdkörpereinheilung beim Menschen angeführt werden, bei der es sich um bindegewebige Einkapselung von zahllosen Tänieniern im Netz handelte, die sich bei einer Laparatomie unter dem makroskopischen Bild grösserer Tuberkelknoten präsentierten. Endlich hat neuerdings Kó pé c (107) die intraperitonealen Einheilungsvorgänge bei Injektion einer Waizengriesaufschwemmung studiert und dabei festgestellt, dass die Grieskörner äusserst geringe entzündliche Erscheinungen hervorrufen und rasch — ohne Bildung von Fremdkörperriesenzellen — völlig organisiert werden. Diese letztere Beobachtung erklärt sich nach Marchand und v. Büngner dadurch, dass bei der Resorp-

tion weicher Körper mehr Leukocyten, bei den widerstandsfähigeren Fremdkörpern mehr Riesenzenen in Funktion treten.

Die feineren Vorgänge, die sich bei diesen Einheilungsprozessen abspielen — von der Emigration der polynukleären Leukocyten an bis zur fertigen bindegewebigen Organisation — und die nur je nach der chemischen und physikalischen Beschaffenheit des Fremdkörpers variieren, sollen hier nicht nochmals besprochen werden, zumal da die vorliegenden Arbeiten darüber nichts wesentlich Neues bringen ¹⁾. Nur darauf sei nochmals hingewiesen, dass die Beurteilung der dabei den Serosadeckzellen zufallenden Rolle an den gehärteten und gefärbten Schnitten ausserordentlich schwierig ist; es ist deshalb begreiflich, dass die diesbezüglichen Resultate mehr oder weniger differieren. Während wie erwähnt v. Oppel, Hinsberg, Büttner, Coënen, v. Brunn und Mönckeberg den Deckzellen der serösen Häute eine Mitbeteiligung am bindegewebigen Organisationsprozess mehr oder weniger bestimmt absprechen, lassen andere Autoren wie Vermorel, Borst, Kopéc etc. diese Elemente am Aufbau des organisierenden Bindegewebes teilnehmen, das freilich in seinem Hauptbestandteil doch den subepithelialen Gewebsschichten entstammen soll.

Da die Deutung der bei diesen Organisationsvorgängen auftretenden einzelnen Zellelemente sowohl im frischen wie im fixierten Präparat anerkanntermassen ausserordentlichen Schwierigkeiten begegnet, hat man schon von jeher **das erste Auftreten und die Herkunft der einzelnen Zellarten** besonders zu studieren gesucht. Auch in dieser Beziehung verdanken wir den französischen Autoren und der Marchandschen Schule eine grössere Anzahl von Arbeiten, über die bereits früher hier berichtet wurde; denselben schliessen sich neuerdings Untersuchungen von Beattie (14), wie die bereits erwähnten von Coënen, Dopter, Heinz, Kopéc, Ravant, Schiffmann, Vermorel und Widai an, ganz besonders aber bringen neuere Arbeiten von Marchand auch hier Erweiterungen und Ergänzungen seiner bisherigen Untersuchungsergebnisse.

Um nur ganz kurz auf diese Frage hinzuweisen, so stimmen alle Autoren darin überein, dass bei den experimentell hervorgerufenen Entzündungen der serösen Häute sehr rasch die gelapptkernigen und polynucleären Leukocyten auf dem Plan erscheinen, je nach der Natur der Schädigung in verschiedener Zahl und wechselnder Zeitdauer: diese Elemente stammen aus den Gefässen (nach Neumann (156)

¹⁾ Schiffmann (196) hat der Histogenese der elastischen Fasern dabei seine besondere Aufmerksamkeit zugewandt und konstatiert, dass ihre Neubildung bereits am 7. Tag in der sich organisierenden Auflagerung zu beobachten ist.

sind es ausgewanderte und umgewandelte Blutlymphocyten] und wirken hochgradig phagocytär; bei der infektiösen Entzündung produzieren sie [Beattie (14)] wahrscheinlich auch ein Bakteriengift, um dann die geschädigten Bakterien leichter aufzunehmen. Nach Coënen und Borst sollen sie grossenteils pseudoeosinophil, zum kleineren Teil eosinophil sein, Marchand charakterisiert sie beim Meerschweinchen durch ihre bei der Triacidfärbung auftretenden Granula. Dass sie durch ihren Zerfall chemotaktisch auf die später auftretenden Zellelemente wirken, wurde bereits oben (S. 305) betont.

Dann folgen rasch zahlreiche auftretende einkernige Elemente verschiedener Art; zunächst in wechselnder Menge abgestossene, manchmal mit Vakuolen versehene (Vermorel, v. Brunn, Mönckeberg, Borst), meist gequollene Serosadeckzellen. Dieselben besitzen aktive Lokomotionsfähigkeit¹⁾, gleichfalls phagocytäre Funktionen und können sich noch frei mitotisch teilen; sie umgeben die ev. eingeführten Fremdkörper und bilden — ein Vorgang, der mikroskopisch bisher noch nicht beobachtet wurde (Marchand) — wahrscheinlich durch Konfluenz des Zellprotoplasmas Riesenzellen. Borst (22, 23) und Cornil (44) wollen diesen oft in grossen Massen desquamierten Deckzellen eine besondere Rolle beim Aufbau des Bindegewebes zuschreiben, indessen ist (s. o.) die Fähigkeit dieser Zellen, fibrilläres Bindegewebe zu bilden, noch keineswegs sicher bewiesen.

Abgesehen von diesen Abkömmlingen der Serosadeckzellen treten nun eine Reihe von anderen ausserhalb der Gefässe gebildeten Zellelementen auf, die Marchand, wie S. 311 bereits erwähnt, als leukocytoide Zellen zusammenfasst und in Zusammenhang bringt mit den klasmatoocytenähnlichen Adventitialzellen. Als Klamatoocyten hatte Ranvier ursprünglich aus den Gefässen ausgewanderte Leukocyten bezeichnet, die im Gewebe unter Veränderung ihrer Gestalt sessil geworden sind, bei Entzündungen wieder mobil werden und sich vermehren können; gegenüber Marchand betonte Ranvier wiederholt die Leukocyten-Natur dieser Elemente und die Übereinstimmung eines Teiles derselben mit den Ehrlichschen Mastzellen.

Auch Marchand (und nach ihm Lubarsch und Borst) hatten am jugendlichen Netz von Kindern, Meerschweinchen und Kaninchen neben den sprossenden Gefässen langgestreckte protoplasmatische Zellelemente vom Charakter der Klamatoocyten beobachtet, die sehr frühzeitig nach Erregung eines Entzündungsvorganges zu wuchern beginnen und grosse bewegliche Phagocyten hervorbringen, aus denen sodann durch Mitose auch kleine, den Lymphocyten völlig gleichende Zellen

1) Nach Heinz nur die Fähigkeit amöboider Bewegung.

hervorgehen (Marchand); dieselben bleiben zunächst um die Gefässe herumgelagert, können aber auch in die Blutbahn gelangen und so zu wirklichen Leukocyten werden. Die eventuelle Umwandlung in gewöhnliche multinukleäre Zellen, die Bildung der Granula in den Zellen, sowie die eigenartigen Veränderungen der Kernform sind sekundäre Vorgänge. Zu diesen leukocytoiden Zellen gehören also nach Marchand sowohl die kleinen lymphoiden Zellen der sogen. kleinzelligen Infiltration, als auch die verschiedenen Arten von Plasmazellen, die Mastzellen und die grossen Phagocyten der serösen Höhlen. Während Marchand (129) den Adventitialzellen selbst die Fähigkeit, faseriges Bindegewebe zu bilden, zugesprochen hatte, hält er eine Umwandlung ihrer Abkömmlinge dieser sogen. leukocytoiden Zellen in Bindegewebszellen nicht für wahrscheinlich (130). Borst dagegen (26) vindiziert sowohl den lympho- wie den leukocytoiden Elementen die Fähigkeit, sich in echte Bindegewebszellen umzuwandeln und fibrilläre Substanz zu bilden.

Die Schwierigkeit in der Differenzierung der einzelnen auf der Oberfläche der Serosa auftretenden Zellelemente, wird noch dadurch vergrössert, dass bald (meist bereits zwischen dem 3.—4. Tage) aus der Tiefe stammende junge Fibroblasten neben den leukocytoiden Elementen und Deckzellen nach der Oberfläche kommen und sich dem Exsudat beimengen. Ihre Unterscheidung zumal von den grossen einkernigen Wanderzellen ist — besonders im gehärteten Präparat — ausserordentlich schwierig; ob hier die von Borst (26) für gewisse Gewebszellen angenommene Spezifität der Mitosen (s. S. 311) in der sicheren Unterscheidung weiterführt, bleibt abzuwarten. Dass diese Fibroblasten, die die Hauptmasse des neuen fibrillären Gewebes bilden, auch phagocytaire Fähigkeit besitzen, wird von vielen Autoren angenommen.

Abgesehen von den bezeichneten Zellarten (Serosadeckzellen, Blut-Leukocyten, leukocytoide Elemente, Fibroblasten) sollen sich nun auch wandernde Endothelzellen der Blut- und Lymphgefässe bei den Entzündungsversuchen dem Exsudat beimengen. Die Möglichkeit, dass abgestossene Gefässendothelien emigrieren können, war bereits früher von Graser (70), Baumgarten (10), Böttcher (28) u. a. betont worden und wird neuerdings für die Entzündungen an den serösen Häuten von Borst, Beattie, Kopéc u. a. hervorgehoben; auch Marchand hat die Wanderungsfähigkeit solcher abgelöster Blut- und Lymphgefässendothelien als sehr wahrscheinlich bezeichnet. Selbstverständlich ist für die Bedeutung dieser Vorgänge von grösster Wichtigkeit die Auffassung von den Blut- und Lymphgefässendothelien überhaupt, da diejenigen Autoren, die den bindegewebigen Charakter dieser Zellen annehmen, mithin auch diesen (u. U. ins Blut gelangten) Elementen

bindegewebsbildende Eigenschaften zusprechen müssen (Borst, 23). Indessen sind darüber die Meinungen durchaus nicht übereinstimmend.

Es sei hier zunächst entgegen den Anschauungen vieler Autoren darauf hingewiesen, dass das Verhalten der durch fortgesetzte Sprossenbildung wachsenden jungen Blutgefäße sowohl in embryonalen als in pathologischen Gewebewucherungen durchaus gegen die Identität der Gefäßendothelien und der Bindegewebszellen spricht (Marchand 130, S. 111); diese Auffassung deckt sich auch mit den Anschauungen namhafter Embryologen (z. B. Rabl 178 und His 88), die eine Trennung der Gefäß- und Binde-substanzanlagen annehmen, — eine Meinung, der freilich andere Anatomen (z. B. Hertwig) widersprechen.

Ebenso verschieden sind die Meinungen über die genetische Stellung der Endothelien von Lymphgefäßen und Lymphspalten. Mac Callum (121) hat neuerdings (unter Marchand) nachgewiesen, dass die Wände der gesamten Lymphbahnen eine vollkommene lückenlose Endothelauskleidung besitzen, ganz analog derjenigen der Blutgefäße, sowie dass die Wachstumsart der Lymphbahnen ganz die gleiche ist wie bei den Blutgefäßen und fasst seine Anschauung dahin zusammen, dass die Blut- und Lymphgefäßendothelien nicht als Bindegewebszellen zu betrachten seien, sondern vielmehr als Zellen eines besonderen Typus, der seine Spezifität beibehält. Ganz ähnlich äussert sich Marchand in seiner „Wundheilung“ (S. 112).

Wenn auch neben zahlreichen früheren Autoren neuerdings Borst (22), Burkhardt (36), Kopéc (107), Reinbach (180) u. a. für die ausserordentlich schwierig zu beweisende Umwandlung gewucherter und abgelöster Endothelzellen in Bindegewebe bei entzündlichen Prozessen eintreten, so hat doch andererseits der Widerspruch gegen diese Annahme von der bindegewebsbildenden Fähigkeit der Endothelien nie gefehlt. Hinsichtlich der vor den Berichtsjahren liegenden Arbeiten sei auf die an anderer Stelle gegebene Darstellung des Ref. (139) und Borsts (22) verwiesen und sei nur hier bemerkt, dass Marchand (127, S. 118) die Bildung von Bindegewebe aus Gefäßendothelien als mindestens fraglich bezeichnet hatte und späterhin (130, S. 111 und 333) sich in dieser Frage noch skeptischer äusserte. Auch Ref. hat jene Anschauungen, die sich hauptsächlich auf die Unterbindungsversuche Baumgartens (9) gründeten, durch besondere experimentelle Untersuchungen nachgeprüft (139) und ist gleichfalls zu abweichenden Resultaten gelangt. Es wurden die von der Gefäßwand ausgehenden Organisationsvorgänge gegenüber besonders weichen, porösen Fremdkörpern¹⁾ studiert und zwar sowohl an peripheren Gefäßen wie an mit diesem Material experimentell erzeugten Pulmonalembolien. Ausgehend von der Tatsache, dass bei der Freilegung peripherer Gefäße gröbere chemische und mechanische Reize nie zu vermeiden sind, ist gerade den Resultaten der Pulmonalembolien eine ganz besondere Beweiskraft nicht abzusprechen, da hier nur ganz geringe, manchmal durch die Einschwemmung bedingte Endothelläsionen zustande kommen. Nun ergab sich aber aus den Versuchen des Ref., dass die

¹⁾ Ref. benützte mit Vorteil zu steifem Schaum geschlagenes und rasch im Dampfsterilisierapparat koaguliertes Hühnereiweiss.

bindegewebige Organisation der Fremdkörperemboli erfolgte durch die bindegewebigen Bestandteile der Gefäßwand selbst, während den unter Umständen hochgradig proliferierenden Gefäßendothelien dabei nur die Rolle zufällt, dem Thrombus bzw. Fremdkörper einen neuen Endothelüberzug zu verschaffen, die bereits vorhandenen oder sich erst bildenden Spalten auszukleiden und so neue mit Endothel ausgekleidete Saft- bzw. Blutwege in dem verschlossenen Bezirk zu bilden; eine Bildung von Bindegewebe durch Gefäßendothelien musste auf Grund der vorliegenden Versuche entschieden abgelehnt werden. Ebenso gelangt Muscatello (152a) auf Grund experimenteller Untersuchungen neuerdings zu dem gleichen Resultat. Was die bekannten Intimaverdickungen bei Arteriosklerose und verwandten Prozessen betrifft, so ist deren Entstehung aus gewucherten Endothelien von zahlreichen Autoren angenommen worden, dieselbe ist jedoch keineswegs bewiesen. Sumikawa (217) hat durch Jod-Bepinselung freigelegter peripherer Gefäße¹⁾ experimentell derartige Intimaverdickungen erzeugt, gibt jedoch keiner bestimmten Anschauung über deren Genese (Endothelprodukt?) Ausdruck. Höchstwahrscheinlich rühren diese Intimawucherungen von den bindegewebigen Teilen der Gefäßwand und nicht von dem Endothel her (Marchand 128, S. 63, Friedemann 62b).

Marchand, Friedemann, Ref. u. a. haben besonders die Anwesenheit runder und spindeligter zwischen dem intakten und oft unveränderten Endothel und der *Elastica* int. auftretender Zellelemente, für die auch neuerdings wieder Baumgarten (13) die endotheliale Abstammung behauptet, hervorgehoben; Ref. hat nun aber (139) die Wanderung von leukocyitären und möglicherweise auch fibroblastischen Elementen durch die Gefäßwand hindurch bei der Carotis wie bei den Pulmonalarterienästen sicher beobachtet, und andererseits hat die Erklärung Friedemanns (62b) für die Herkunft dieser Zellelemente viel Wahrscheinlichkeit für sich; dass nämlich Bindegewebszellen, die bei der ursprünglichen Bildung der *Elastica* int. beteiligt waren, zwischen den Lamellen derselben oder event. zwischen ihr und dem Endothel auch später noch vorhanden sind, dass sie aber für gewöhnlich nicht beobachtet werden können, weil ihre dünneren Zelleiber in die Lamellen der elastischen Membranen fest eingefügt sind und in dem Schnitt teilweise von denselben bedeckt werden; andererseits ist es auch möglich, dass die Räume zwischen den Lamellen durch die Fenster der Membrana elastica mit Bindegewebszellen der Media in Verbindung stehen.

Auf keinen Fall aber bietet das lokale Verhältnis von *Elastica* int. und Endothel, wie es Baumgarten annimmt, einen Beweis dafür, dass

¹⁾ Wie in ähnlicher Weise vor ihm bereits 1877 Baumgarten (9).

die zwischen diesen Beiden auftretenden Zellelemente nun tatsächlich endothelialer Abkunft sein müssten! Endlich möchte Ref. besonders hinsichtlich der letzten Einwürfe Baumgartens (13) nochmals darauf hinweisen, dass es oft erstaunlich ist, wie weit sich die bindegewebigen Zellwucherungen¹⁾ unter dem oft kaum oder gar nicht veränderten Endothelbelag hinwegschieben können, ein Verhalten, das sich natürlich nur an Längsschnitten deutlich erkennen lässt. In den Einwänden Baumgartens (13), die sich hauptsächlich gegen die Anschauungen Marchands, Muscatellos und des Ref. richteten, kann ein wesentlich neuer Gesichtspunkt nicht erblickt werden und, soweit es den Ref. betrifft, möchte derselbe die besonders aus seinen experimentellen Pulmonalembolien gewonnenen Ergebnisse ganz entschieden aufrecht halten.

Im übrigen betont ja Baumgarten (13) selbst, dass von seiner Seite eine Identität der Blutgefäßendothelien mit Bindegewebszellen, wie sie andere Autoren annehmen, absolut nicht behauptet werden soll²⁾; dies geht ja schon daraus hervor, dass Baumgarten sowohl dem gewucherten Endothelprodukt der Gefäßwand die Differenzierungsfähigkeit in glatte Muskelfasern zuschreibt, als auch von den Kapillarendothelien annimmt, dass aus ihnen allein durch spezifische Differenzierungsvorgänge Arterien- und Venenwände hervorgehen sollen; dieser letzteren Anschauung steht auch Marchand (13, Disk.-Bem.) skeptisch gegenüber.

Neben den anderen Autoren betont ganz besonders Burckhardt (36) neuerdings bei seinen Einheilungsversuchen die Teilnahme der massenhaft auftretenden gewucherten Lymph- und Blutgefäßendothelien am Aufbau des jungen Granulationsgewebes; ob dieselben auch faserige Interzellulärsubstanz bilden (Baumgarten), lässt Burckhardt unentschieden, Marchand zieht dies in Zweifel. Ferner glaubt auch Pfeifer (170a), der die Obliterationsvorgänge an den Nabelgefäßen studiert hat, dass sich die Nabelvene durch bindegewebige Endothelwucherung (? Ref.) schliesst, während für die Obliteration der Nabelarterie das Eindringen bindegewebiger Mediaelemente durch die aufgesplitterten Elasticaschichten (cf. bei den Pulmonalembolien des Ref!) deutlich nachzuweisen ist; jedoch sind seine Resultate nicht beweisend, da das früheste untersuchte Stadium erst den 16. Tag betraf, während diese Endothelveränderungen von den frühesten Stadien an beobachtet werden müssen, um eine gewisse Sicherheit des Urteils zu ermöglichen.

¹⁾ Auch die z. B. an den Ligaturstellen aus der Media hereingebrochenen Massen.

²⁾ Doch lässt er z. B. ebenso wie Borst (22, S. 145), Orth, Miller (146) u. a. die Epitheloidzellen des Tuberkels aus gewucherten Endothelzellen hervorgehen.

Diese kurzen Bemerkungen zeigen, dass die Meinungen der einzelnen Autoren über die Möglichkeit der Bindegewebsbildung aus Gefässendothelien noch völlig auseinandergehen.

Nun spielen diese oben (S. 321) erwähnten endothelialen Wanderzellen nach einigen Forschern (Cornil, Vermorel) auch noch eine Rolle bei der Gefässneubildung. Cornil (zit. bei Borst 22) glaubte nämlich beobachtet zu haben, dass sich aus den in die Fibrinschichte einwandernden Endothelzellen selbständig Blutkapillaren bilden, die nicht mit präformierten gesprossenen Gefässen im Zusammenhang stehen sollen und auch Vermorel (221) nimmt neben der Gefässneubildung durch Sprossung noch eine selbständige Bildung von Kapillaren frei im Innern des Fibrins an und zwar aus den dorthin eingewanderten Endothelien bzw. — nach seiner Meinung damit identischen — Bindegewebszellen, die dann sekundär mit den schon vorhandenen Gefässen in Verbindung treten sollten. Borst (22, S. 183) will ähnliche Bilder des öfteren auch beobachtet haben, glaubt jedoch, dass es sich hierbei um provisorische Verhältnisse handle. Dagegenüber geben andere Autoren und besonders Marchand (130, S. 147), auf Grund umfassender Beobachtungen an, dass Gefässe analog der embryonalen Entwicklung nur von präexistenten Gefässen ausgehen, und dass diese Neubildung mit dem Auftreten endothelialer Sprossen beginne, ohne eine auch nur vorübergehende Beteiligung von bindegewebigen Elementen der Umgebung, wie sie früher Yamagiva (240) angenommen hatte. Dass sich nach Baumgartens Annahme allein aus diesen Kapillarendothelien späterhin die übrigen Gefässwandteile herausdifferenzieren sollten, wurde bereits erwähnt.

Ausser diesen geschilderten verschiedenartigen ein- und mehrkernigen Zellelementen spielen nun auch in dem auftretenden Granulationsgewebe eine grosse Rolle die Riesenzellen, bei den geschilderten experimentellen Untersuchungen meist sogen. Fremdkörperriesenzellen, die entweder durch Protoplasmaverschmelzung mehrerer Zellen oder durch fortgesetzte Kernteilung bei ausbleibender Protoplasmateilung entstehen; Fürst (63) hatte (s. S. 302) ihre Entstehung im Sinne der Weigertschen Theorie (durch Protoplasmaschädigung mit folgender Kernentspannung und -wucherung) angenommen. Sie treten je nach der Natur des Fremdkörpers zahlreicher oder in geringer Menge, für kürzere oder längere Zeit auf, sind hervorragend phagocytär, dürften aber höchstwahrscheinlich kaum je progressive Veränderungen erleiden.

Indessen hat Hektoen (80) angeblich an den Riesenzellen bei subakuter Meningealtuberkulose Teilung in kleine lebende Zellen beobachtet, die ovale oder spindelförmige

Gestalt annehmen und mehr und mehr den endotheloiden (? Ref.) Zellen des jungen Bindegewebes ähnlich werden sollen; andererseits hat Rindfleisch (184) schon vor einer Reihe von Jahren berichtet, dass er bei Organisationsvorgängen an Tuberkeln die Umwandlung der Riesenzellen in Faserzellen beobachtet habe, was Baumgarten (12) bezweifelt. Indessen nimmt auch neuerdings Burckhardt (36) (bei seinen Einheilungsversuchen) an, dass Fremdkörperriesenzellen „nach Beendigung ihrer resorptiven Funktion wieder in einfache bindegewebsbildende Zellen sich zurückverwandeln.“ Mönckeberg (149) hat an den Fortsätzen der Riesenzellen fibrilläre Streifung beobachtet.

Dass diese Riesenzellen im allgemeinen mehrfacher Provenienz sein können, wird auch neuerdings von den meisten Autoren angenommen, indem sie teils aus Fibroblasten (Vermorel, Reinbach, Marchand, Buxton, Justi, Borst, Alferow, Mönckeberg, Watanabe, Becher, Schwarz), teils aus Serosadeckzellen (v. Brunn, Herxheimer, Marchand, Mönckeberg u. a.), sowie aus Gefässendothelien (Borst, Burckhardt, Justi, Miller, Marchand, Ref. u. a.) entstehen können. Eine Reihe von Autoren (u. a. neuerdings Schleifenstein [197], Droba [48]) haben — und zwar nicht nur bei tuberkulösen Prozessen — das Hervorgehen der Riesenzellen aus umgewandelten Gefässen behauptet; doch weist Baumgarten (Jahresbericht 1901) demgegenüber darauf hin, dass es sich dabei nur um „riesenzellenähnliche“ Durchschnitte durch thrombosierte Gefässe handle, die den Namen Riesenzellen nicht verdienen. Auch Manea (124), der (bei Tuberkulose) in der Riesenzellenbildung Proliferations- bzw. Regenerationsbestrebungen (Gefässknospen!) erblickt, glaubt oft deren direkten Zusammenhang mit Gefässen nachweisen zu können, während Baumgarten (l. c.) die freie Isolierbarkeit der typischen Riesenzellen betont. Doch dürfte nach des Ref. Meinung in dieser Frage das letzte Wort noch nicht gesprochen sein; vielleicht gibt auch hier die plastische Darstellung der Riesenzellen (nach dem Bornschen Plattenverfahren) event. an injizierten Präparaten weitere Aufschlüsse. Nur Mai (123) und Watanabe (226) erwähnen neben anderen Zellelementen auch die weissen Blutkörperchen als Riesenzellenbildner, wie früher Arnold (4) annahm.

Bei dem ungemein raschen Auftreten der Riesenzellen in den Arnoldschen Versuchen können als deren Komponenten neben den Blutleukocyten wahrscheinlich nur noch die Gefässendothelien in Betracht kommen, die auch wahrscheinlich zur Verwechslung geführt haben (Marchand, Lubarsch, Borst).

Dass aus Epithelien riesenzellenähnliche Gebilde hervorgehen können, haben Becher (15) und Schwarz (205) in Hautepitheliomen beschrieben, auch Rischpler (185) und Fuerst (63) haben sie nach exp. Kälteeinwirkung entstehen sehen und zwar sowohl im Epithel der Haut und Schleimhäute wie der Milch- und Talgdrüsen. Auch sei an die von Rössle (188) und Thorel (218) u. a. beschriebenen riesenzellenartigen Bildungen der Harnkanälchenepithelien erinnert. Der

Riesenzellenbildung aus Leberzellen, wie sie Borst (22, S. 512) und Binder (17) beobachtet haben, kann Ref. einen gleichen Fall aus dem Erlanger pathologischen Institut an die Seite stellen, wo es sich ebenfalls um angeborene Syphilis ohne Kombination mit Tuberkulose handelte.

Ehe wir die Frage nach den bei Fremdkörpereinheilung sich abspielenden entzündlichen Reaktionen der serösen Häute verlassen, müssen wir noch auf eine ganz besondere Art der Fremdkörperperitonitis kurz eingehen, bei der es sich um Einheilungs- und Organisationsvorgänge eines vom Organismus selbst produzierten Fremdkörpers handelt, es ist das die Frage nach dem sog. Pseudomyxoma peritonei.

Über die eigenartige historische Entwicklung dieser Frage kann ich hinweggehen, um so mehr als früher bereits in den Berichten Seydel (208) eingehend darüber referiert hat, doch haben eine Reihe neuerer, teils eingehenderer Arbeiten, teils nur kasuistischer Mitteilungen von Eiger (51), E. Fränkel (60), Lewitzky (115), Mond (148), Polano (173), Santlus (194), Werth (232), Gottschalk (68) und Goette (69) die Frage wieder zur Diskussion gestellt. Bei dem als Pseudomyxom des Peritoneums bezeichneten Prozess handelt es sich darum, dass ein pseudomucinöses Kystadenom des Ovariums spontan oder durch äussere Gewalt rupturiert und den zähen Cysteninhalt (gallertige Mucin- und Pseudomucinmassen) austreten lässt. Durch die Bewegung der Darmschlingen verteilt sich derselbe zwischen den Baucheingeweiden, gelangt in alle Nischen und Taschen der Bauchhöhle und ruft dort ganz eigenartige, aber für den ganzen Prozess ungemein charakteristische Veränderungen hervor, die das erste Mal von Werth richtig als Fremdkörper-Peritonitis gedeutet wurden: durch die mechanische und chemische Reizung des Peritoneums entsteht nämlich eine reaktive Entzündung des letzteren, welche zu einer freilich sehr langsam fortschreitenden Entfernung der freien Gallertmassen durch teilweise Resorption, Organisation und bindegewebige Abkapselung führt. Die letztere kommt dadurch zustande, dass gefässhaltige Sprossen des Serosabindgewebes in die auflagernden Gallertmassen eindringen, sich an Dicke wechselnd daselbst weiter verzweigen und so die ganzen Massen durch ein zartes bindegewebiges Fächerwerk zerklüften (Seydel); ganz besonders ausgesprochen entwickelt sich in der Regel der Prozess im grossen Netz, das mächtig verdickt und in grosse und kleine Gallertcysten und -blasen umgewandelt erscheint. Der Prozess gelangt kaum je spontan zum völligen Abschluss, weil meist immer neue Gallertmassen von dem geplatzten primären Kystom aus produziert werden, die immer wieder reaktive Entzündungen hervorrufen.

Während für einen grossen Teil der Fälle der Prozess wie eben

geschildert sich abspielt, kommt für einen anderen Teil noch die Frage der Metastasierung durch Implantation in Betracht. Es lässt sich nämlich nicht leugnen, dass unter Umständen epitheliale Implantationsmetastasen (Olshausen [159]) im Peritoneum von dem primären Kystom aus entstehen können, die ihrerseits wieder zu erneuter Gallertproduktion mit all ihren Folgen und eventl. auch zu wieder erneuter Epithelimplantation führen. Dafür spricht nicht allein der gelegentlich erhobene mikroskopische Befund von Cysten, die wie der Primärtumor mit Gallerte produzierenden hohen Zylinderepithelien ausgekleidet sind, sondern auch die klinisch oft konstatierte Tatsache, dass trotz Exstirpation des primären Tumors, trotz möglicher eventl. nach Jahren wiederholter Entfernung der Gallerte, die Neuproduktion der Gallertmassen nicht zum Stillstand kam! Solch letztere Fälle lassen sich eben nur durch das Vorhandensein von proliferierenden — mikroskopisch auch öfters nachgewiesenen — Implantationen verstehen, wenn man nicht auf die früher angenommene fortschreitende myxomatöse Entartung des Peritonealgewebes rekurrieren will, was tatsächlich falsch wäre.

Auf alle oben genannten Arbeiten näher einzugehen, ist hier nicht der Platz, nur auf eine höchst eigenartige Beobachtung Polanos sei hingewiesen. Derselbe fand nämlich, was bisher noch nie konstatiert worden war, dass sich (abgesehen von dem sonstigen für Pseudomyxoma peritonei ganz typischen Befund) die Gallertmassen an der Porta hepatis als begleitende Hülle der Vena portarum und ihrer Äste (wohl innerhalb der Lymphbahnen! Ref.) in die Lebersubstanz hinein geschoben haben sollten, weshalb er diese von ihm beobachtete Form als dem Karzinom nahestehend bezeichnet! Auch sei der Mitteilung von Gottschalk gedacht, da sein Fall zeigt, dass auch einfache mit einschichtigem kubischen Epithel ausgekleidete Ovarialkystome mit ihrem dünnen geleeartig-myxomatösen Inhalt, falls sie bersten, ganz die gleichen Veränderungen am Peritoneum auslösen können, wie die mit hochzylindrischem Epithel ausgekleideten, zäh-gallertigen Pseudomucin-Kystome.

Gegenüber diesen Veränderungen, die sich stets an Berstung von Ovarialkystomen angeschlossen haben, verdient eine Beobachtung Fränkels (60) hervorgehoben zu werden, die zeigt, dass sich nach der Berstung eines Hydrops spurius des Processus vermiformis ähnliche, wenn auch viel weniger hochgradige Veränderungen des Peritoneums einstellen können.

Fränkel beobachtete nämlich bei der Autopsie eines 79jährigen an multiplen Erweichungsherden des Gehirns verstorbenen Mannes freie Gallertmassen in der Tiefe der Bauchhöhle, nach deren Entfernung das Peritoneum eine exquisit sammetartige Beschaffenheit zeigte. Als Quelle der gallertig-schleimigen Massen fand sich ein geplatzter Hydrops spurius des Wurmfortsatzes mit kleiner Perforationsöffnung vor. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich das Peritoneum an den Stellen der

Gallertaufagerungen besetzt mit dendritisch verzweigten gefässführenden und vom Peritonealendothel überkleideten Zöttchen; einschiedende Bindegewebemembranen, wie sie sonst bei Pseudomyxoma peritonei zu beobachten sind, wurden vermisst.

Nach des Ref. Auffassung handelt es sich hier um einen ganz analogen Prozess, der weniger durch die andere chemische und physikalische Beschaffenheit des Fremdkörpers, als vielmehr durch das ausserordentlich langsame, wenn auch stetige Austreten der Schleimmassen modifiziert wurde. Bei Berstung der Ovarialkystome handelt es sich eben um viel grössere und rascher produzierte Gallertmassen, und dem entsprechend ist auch die Reaktion des Bauchfelles eine viel stürmischere und intensivere. Hätte sich der Prozess im Falle Fränkels bei dem Individuum noch längere Zeit entwickeln können, so wären sicher die Veränderungen auch viel intensivere und denen bei Pseudomyxoma peritonei ähnlichere geworden.

Ref. ist in der glücklichen Lage, seine Anschauung durch eine eigene Beobachtung beweisen zu können, die einen ganz ähnlichen nur etwas weiter fortgeschrittenen Fall von geborstenem Hydrops spurius des Processus vermiformis — bei einem 69jährigen Manne — betrifft.

Da über diesen Fall an anderer Stelle ausführlich berichtet werden wird, so sei nur hier bemerkt, dass sowohl die makroskopischen, wie die mikroskopischen Befunde eine ganz ausserordentliche Ähnlichkeit mit den bei Pseudomyxoma peritonei zu konstatierenden Bildern darboten; es war nämlich meist unter Epithelverlust teils zu Durchwachsungen der gallertigen Schleimmassen durch sprossendes gefässhaltiges Subserosabindgewebe, teils zu richtigen Abkapselungen gekommen. Wo aber die Serosadeckzellen unter der Gallerte erhalten geblieben waren, zeigten sie mitunter deutliche Umwandlung in kubisches, ja selbst zylindrisches Epithel, also Veränderungen, wie sie ganz analog R. Meyer (143) bei seinen subserösen Drüsen im Douglas etc. und Lubarsch (118) am Endokardendothel¹⁾ beobachtet hat.

Jedenfalls beweist die vorliegende Beobachtung, dass im Gefolge der Berstung eines Hydrops spurius des Wurmfortsatzes sich ganz die analogen einer Fremdkörper-Peritonitis entsprechenden Veränderungen des Peritoneums einstellen können, wie beim Bersten eines Ovarialkystoms, wobei abgesehen von eventuellen Implantationen nur graduelle Differenzen zu konstatieren sind.

In allen diesen Fällen stehen die entzündlich reaktiven Organisationsvorgänge am Peritoneum gegenüber dem Fremdkörper im Vordergrund des anatomischen Bildes.

Wurden oben die bei den Entzündungsversuchen auf der Ober-

¹⁾ Königer (104) hat diese Deutung der Beobachtung Lubarschs bezweifelt.

fläche der serösen Häute auftretenden verschiedenen Zellelemente kurz besprochen, so müssen wir uns nunmehr noch kurz mit der **Frage nach der Herkunft des Fibrins** bei diesen entzündlichen Vorgängen beschäftigen, nachdem die schon 1880 aufgestellte und in den neunziger Jahren wieder von Neumann, Grawitz und deren Schülern verfochtene Lehre von der sog. fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei der Entzündung in den letzten 10 Jahren wieder eingehend diskutiert wurde. Haben deren Anschauungen schon seinerzeit sofort und allgemein Widerspruch gefunden und auch heute bis auf Borst (23)¹⁾ keinen Vertreter mehr, wenigstens hinsichtlich der serösen Häute und Schleimhäute, gefunden, so brachten sie doch das Gute mit sich, dass sie zu einem eingehenderen Studium sowohl der feineren Vorgänge bei der Fibrinexsudation als besonders des Verhaltens der Deckzellen dabei Anregung gaben.

Was die Anwendung der Neumann-Grawitzschen Lehre, die in der Deutung der histologischen Bilder besonders auf kombinierten Pikrinsäurefärbungen (Pikrokarmin, Pikrokarminammoniak, van Gieson etc.) fusste, auf die Entzündungen der serösen Häute betrifft, so haben die Autoren als ersten Anfang umschriebene (Neumann 153) mehrfache leicht prominente Stellen gesehen, die sich bei Pikrokarminfärbung durch ihre intensive gelbe Farbe und ihren starken Glanz von dem farblosen (noch nicht veränderten) Serosabindegewebe unterscheiden; dabei fehlt das Epithel oft schon oberhalb solcher veränderten Stellen. Indem sich nun diese fibrinoide Aufquellung des Bindegewebes von diesen zuerst ergriffenen Stellen aus auch auf die zwischen ihnen gelegene Teile der Oberfläche verbreitet, entsteht aus den ursprünglich voneinander getrennten Fibrinklumpen eine kontinuierlich über die Serosa ausgebreitete Fibrinschicht, in Form einer zusammenhängenden Fibrinlamelle, aus welcher sich jene als stärkere Hervorragungen erheben; da die Veränderung gleichzeitig auch in die Tiefe weitergreift, so gewinnt auch die „Fibrinauflagerung“ an Dicke. Doch findet dieser Vorgang, der mit einer hochgradigen Aufquellung des subepithelialen Gewebes verbunden ist, fast immer seine Grenze an der obersten elastischen Faserlamelle (Neumann 153, S. 213).

Wie Neumann später (155) gegenüber Heinz besonders hervorhebt, kann sich an diese fibrinoide Degeneration eine Exsudation von Fibrin sehr wohl anschliessen, und es können sich dann (durch seitliches Überfließen des Exsudates) die Fibrinmassen unter solchen Umständen auch über Serosastellen vorfinden, die vom Entzündungsprozess

¹⁾ Derselbe beschreibt solche Veränderungen bei intraperitonealer Injektion von Jodlösung am Meerschweinchen.

mindestens eine Zeitlang verschont geblieben sind, also noch nicht fibrinoide Degeneration zeigen.

Neumann stützt die oben skizzierte Anschauung wesentlich noch durch die Tatsachen, dass es ihm einerseits oft gelungen sei, an der Oberfläche der „fibrinoid degenerierten“ Serosa noch das Epithel nachzuweisen, was eine Auflagerung von Fibrin ausschliesse, und dass sich andererseits innerhalb der fibrinoid entarteten homogenen glänzenden Schicht (dem „Exsudatfibrin“ der Gegner) noch Reste von Zellen des umgewandelten Gewebes mit spindeligen stäbchenförmigen Kernen sowie auch elastische Elemente nachweisen lassen sollten (Grawitz 71). Die seltenen Fälle aber, in denen Neumann und seine Schüler Endothelzellagen innerhalb der fibrinoid entarteten Massen gefunden hätten, müssten eine andere Erklärung erfahren und zwar in dem Sinne, dass es sich dabei nicht um den Rest der ursprünglichen Deckzellen, sondern um entzündlich veränderte Lymphspaltenendothelien der Subserosa handle, die sich also noch unterhalb der äusseren Elasticalamelle fänden.

Marchand (125) hatte sofort diese Neumannsche Deutung damit widerlegt, dass er zeigte, wie der erste Fibrinbelag des öfteren über dem erhaltenen Deckepithel liege — was Neumann noch später (154) bestritt — und wie eine Verwechslung des Deckepithelbelags mit Lymphspaltenendothelien absolut auszuschliessen sei; hiemit könne es sich also bei dem in Rede stehenden Prozesse nur um echte Fibrinexsudation auf die Oberfläche handeln. Seine Auffassung hinsichtlich der Lymphgefässendothelien hat Neumann auch später noch (154) zu halten versucht; er hat das Vorhandensein von Deckepithel unterhalb der Fibrinschicht in Abrede gestellt, den Epithelbefund oberhalb der Fibrinmasse aber in dem Sinne gedeutet, dass es sich dabei entweder um den anklebenden Deckzellenbelag der gegenüberliegenden Serosafläche handeln müsse oder um das alte ursprüngliche Deckepithel, unter dem sich direkt das fibrinoid degenerierte Serosabindegewebe vorfände.

Wie wenig begründet diese Einwände Neumanns waren, zeigen die zahlreichen Arbeiten der Folgezeit. Jatta (91), Abramow (1), Georgiewsky (66), Muscatello (152), Heinz (78), Herxheimer (82) und Saltykow (192) konnten übereinstimmend nachweisen, dass das auftretende Fibrin Exsudatfibrin sei und ohne Mitbeteiligung des peritonealen bzw. pleuralen Bindegewebes entstehe, während nur Borst in gewissem Sinne Neumanns Untersuchungsbefunden recht gab¹⁾. Abramow weist experimentell nach, dass der erste Fibrinbelag oberhalb der Membrana elast. interna, über der sich beim Meerschweinchen-

¹⁾ Auch hat Königer (104) für gewisse Formen der frischen Endocarditis Ähnliches beobachtet.

peritoneum kein Bindegewebe mehr findet, gelegen ist, dass ferner unter dem Fibrin oft noch der Endothelbelag wenigstens teilweise erhalten sein kann, was schon früher des öfteren und neuerdings auch von Georgiewsky, Marchand, Lubarsch, Heinz, Herxheimer und Saltykow übereinstimmend konstatiert wurde; auch weist Abramow darauf hin, dass ja gerade von den Deckzellen in erster Linie die Fibrinbildung ausgeht, in zweiter von den zerfallenden Erythrocyten, Leukocyten und anderen Formelementen des Exsudates.

Was die von Neumann und Grawitz in der angeblich fibrinoid entarteten Schicht enthaltenen Zellen (mit spindel- und stäbchenförmigen Kernen) und Gewebsreste (elastische Fasern und Fibrillen) betrifft, so hat Heinz (77, 78) bei seinen Entzündungsversuchen festgestellt, dass frühzeitig auch eine Abstossung oberflächlicher Pleurabestandteile eintritt, aus denen die besagten Elemente stammen; weitaus am stärksten aber war die Einschmelzung des peritonealen Bindegewebes bei Heinz's Injektion von Terpentinölemulsionen, indem es hier zu vollständigen innerhalb der Serosa gelegenen umschriebenen Abszessen kam (rein chemisch durch die Öltröpfchen bedingte Eiterung).

Ganz besonderen Wert legte bekanntlich Neumann im Interesse seiner Deutung auf das Vorhandensein eines Deckepithelbelages oberhalb der fibrinoiden Massen; er erblickte in diesem Verhalten den Beweis dafür, dass alles unterhalb dieses Epithelbelages gelegene Gewebe umgewandeltes Serosa- bzw. Pleurabindegewebe sein müsste. Während das Vorhandensein der Epithelzellen unter der Fibrinschicht von zahlreichen Bearbeitern schon beschrieben war, fanden sich nur wenige Beobachtungen bisher, die den Epithelbelag oberhalb der Membranen konstatiert hatten; als nun die Aufmerksamkeit der Forscher sich besonders diesem Punkte zuwandte, wurde auch dieses letztere Verhalten viel öfter konstatiert (Georgiewsky, Heinz, Herxheimer, Saltykow u. a.). Georgiewsky erklärt diesen Befund durch mechanische Abstossung (Reibung) eventuell von ganzen Epithellagen; Muscatello, Heinz und Herxheimer nehmen eine Abhebung der gelockerten Zellen infolge des aus der Tiefe dringenden Exsudatstromes an, wobei der Zusammenhang mit den Nachbardeckzellen entweder noch vorhanden oder dabei mechanisch gelöst sein kann, welch letztere Verhältnisse sich auf Serienschnitten ja leicht nachweisen lassen. In anderen Fällen dagegen lässt sich mit Sicherheit feststellen, dass die epitheliale Überkleidung der Fibrinmassen bereits durch Proliferation der Nachbardeckzellen (Herxheimer 82), die oft in mehrschichtiger, plattenepithelähnlicher Weise wuchern, erfolgt. Ganz besonders rasch geht dieses Überschieben bei der Organisation des Fibrins am Epikard vor sich, wie v. Oppel (161) nachwies; sonst aber dürfte bei ganz frischen

Fällen der Befund von Deckzellen, die noch eventuell in continuo mit den Nachbarepithelien zusammenhängen, oberhalb des Fibrins nur durch eine Abschwemmung oder Umschlagen des Endothels infolge des auftretenden Exsudates zu erklären sein (cfr. Neumanns Einwurf 154, S. 196), wie es Lubarsch (117) z. B. bei ganz frischer experimenteller Perihepatitis beschrieb.

Die von Neumann und Grawitz als fibrinoide Umwandlung gedeuteten Veränderungen des Serosabindegewebes wurden, soweit sie nicht Artefakte sind (Marchand 125, S. 288) wohl auch von anderen Autoren (Heinz, Borst, Marchand, Ziegler) gesehen, aber meist anders gedeutet; da nämlich neben den Exsudatauflagerungen der Oberfläche auch die subserösen Partien von dem Exsudatstrom durchtränkt werden, so findet sich innerhalb der letzteren oft nicht nur eine Durchsetzung mit mehr oder weniger zarten Fibrinfäden (Lubarsch, Heinz, Georgiewsky, Neumann, Marchand u. a.), sondern auch eine diffuse Imprägnierung mit Exsudat. Dadurch erscheinen die obersten Partien, bei stärkerer Entzündung (z. B. bei Einspritzung von Jodtinktur nach Georgiewsky) auch die tieferen Teile und die Gefäßwandungen wie hyalin verändert und gequollen, sie zeigen auch bei der Weigertschen Färbung die Fibrinreaktion (Heinz, Georgiewsky, Saltykow) und können von den auflagernden Fibrinmassen besonders dann kaum mehr abgegrenzt werden, wenn die betreffenden Bindegewebspartien nekrotisiert sind (Marchand 130, S. 54).

Während die meisten der genannten Autoren die vorliegende Frage an der Hand von Experimenten studierten, beschäftigen sich die Untersuchungen von Herxheimer (Orth) und von Saltykow (Marchand) mit Leichenmaterial, und es zeigte sich dabei, welch histologisch difficile Details bei sorgfältiger Technik auch noch an Sektionsbefunden erhoben werden können.

Aus Saltykows Arbeit, die sich am eingehendsten mit der Widerlegung Neumanns beschäftigt, seien noch einzelne Punkte besonders hervorgehoben; sie umfasst 60 Fälle von teils einfach fibrinöser, teils fibrinös tuberkulöser Entzündung der serösen Häute. Saltykow hat dabei das Verhalten der Deckzellen und ihr Verhältnis zum fibrinösen Exsudat besonders beachtet und als günstigstes Objekt die frischen, fibrinösen Auflagerungen über kleinen metastatischen Lungenabszessen gefunden; so hat er das oben geschilderte Verhältnis, dass der Epithelbelag oberhalb des Fibrins gefunden wird, in seinen Fällen 17 mal beobachtet. Bei frischer Fibrinexsudation oberhalb der erhaltenen Deckzellen konnte Saltykow — ebenso wie früher schon Graser, Marchand, Orth und Ziegler u. a. beschrieben — konstatieren, dass sich Fortsätze und Netze der Fibrinschicht zwischen die erhaltenen

Deckzellen oft bis tief ins Bindegewebe der Serosa hinein erstrecken können und so einen sehr festen Zusammenhang zwischen Fibrinmembran und Serosa bedingen; dass unter diesen Verhältnissen Serosaflächen fest miteinander verkleben können trotz erhaltenen Epithelbelags, hat im Gegensatz zu Heinz (78) Muscatello (152) gleichfalls experimentell bewiesen. In anderen Fällen wieder können Deckepithelflächen miteinander durch so wenig Fibrinexsudat verklebt sein, dass eine einzige homogene Schicht entsteht, die eine direkte Epithelvereinigung (Graser) vortäuscht; wieder andere Bilder lassen selbst unter einer dichten Fibrinschicht noch einen erhaltenen Belag von Deckzellen erkennen, die gequollen, gekörnt, oft mehrkernig [Riesenzellen Herxheimer (82)], manchmal gewuchert und mehrschichtig erscheinen; diese Deckzellennester bilden alsdann die Reservelager, von denen aus später die durch Organisation und Retraktion entstehenden Spalträume ausgekleidet werden (s. S. 315).

Während so in diesen Fällen eine scharfe Trennung von Fibrinexsudat einer- und Serosa mit Deckepithel andererseits die Neumannsche Auffassung als völlig unhaltbar erkennen lässt, schildert Saltykow weiter Entzündungsstadien, die der richtigen Deutung nun aber mehr Schwierigkeiten bieten können.

Da sind z. B. Bilder zu finden, in denen die Serosadeckzellen bei der fibrinösen Entzündung rasch und unter auffallenden Verhältnissen zugrunde gehen: ihr Zellprotoplasma wird hell und glänzend und, während der Kern seine Färbbarkeit verliert und verschwindet, fiesst allmählich das Protoplasma mit dem Fibrin zusammen, und es resultiert dann nur eine dünne, homogene Fibrinschicht.

Dass also die Epithelien ebenso wie die Erythrocyten und Leukocyten einer Koagulationsnekrose anheimfallen und dabei im Sinne der neuen Al. Schmidtschen Lehre fermentativ wirken, ist zweifellos; hat doch auch Saltykow selbst im Protoplasma der Deckzellen Fibrinfäden auftreten sehen.

So bestätigt Saltykow hinsichtlich der Entstehung des Fibrins im Exsudat die früheren Beobachtungen, die Hauser bei der fibrinösen Entzündung an den Deckzellen der serösen Häute und am Alveolarepithel gemacht hatte. Wenn dann sehr bald regeneratorische Wucherungen von den stehengebliebenen Epithelien aus zur Überkleidung der benachbarten epithellosen Stellen eintreten, oft in grosser Zahl und in mehrfacher Schicht, dann findet zweifellos auch immer wieder nach Saltykow eine Abstossung der obersten Deckzellen statt, die gleichfalls absterbend Ferment liefern und so zu neuer Fibrinbildung beitragen.

Ganz besonders aber treten, wenn die bindegewebige Organisation des Fibrins erfolgt, manchmal Bilder hervor, die zu falscher Deutung im Neumann-Grawitzschen Sinn führen könnten. Da nämlich das Fibrin in hohem Masse anziehend [positiv chemotaktisch (Marchand 130, S. 55)] auf das Protoplasma der Leukocyten und Gewebelemente wirkt, so wuchern rasch die subserösen Bindegewebsschichten und Kapillaren ins Fibrin hinein und dringen entlang den Fibrinfäden, denen sich Leuko-

cyten und Fibroblasten anschmiegen (taktile Sensibilität!) in die Tiefe der oft dicken Fibrinschicht ein. Erfolgt dann, was manchmal zu beobachten ist, innerhalb des Fibrins eine Weiterspaltung des gefäßhaltigen Bindegewebes parallel zur Serosa, so können die tiefsten Schichten des Fibrins lange Zeit unorganisiert bleiben, während höhere schon ganz bindegewebig umgewandelt und vaskularisiert sind; werden diese untersten Fibrinschichten noch schollig homogen, und ist ihre Abgrenzung gegenüber der Serosa, wie so oft, bei Durchtränkung der letzteren mit Exsudat, nicht mehr möglich, so sind Verwechslung dieser Bilder mit fibrinöider Entartung der Serosa im Neumannschen Sinne freilich naheliegend; studiert man jedoch die Entwicklung von Anfang an bis zu dem vorliegenden Stadium, so ist die richtige Deutung bald gefunden. Unter allen Umständen beweisend aber gegen Neumanns Auffassung ist, wie besonders Marchand (130, S. 54) betont, das erste Auftreten einer feinen Fibrinschicht an der freien Oberfläche der noch erhaltenen Deckzellen der serösen Häute.

Was die Bedeutung betrifft, die das Fibrin bei der Entzündung der serösen Häute besitzt, so ist sie eine mehrfache; zunächst ist die mechanische Wirkung der Verklebung hervorzuheben. Andererseits soll nach Vermorel eine besondere Art von Fibrinfasern („fibres synaptiques“) die Funktion besitzen, sich an den Endothelzellen zu inserieren und durch Verkürzung der Fäden dieselben aus ihrem Zusammenhang heraus- und in die Fibrinschichte hineinzuziehen, damit sie sich dort am Aufbau des Bindegewebes beteiligen (? Ref.). Endlich scheinen nach Marchand die gebildeten Fibrinmassen tatsächlich die Rolle des Nährmaterials für die später nachfolgenden Zell- und Gewebelemente zu spielen, bis die mit einwachsenden Kapillaren die Ernährung des neugebildeten Gewebes selbst übernehmen können. Denn in die ursprünglich fast von Zellen freien Fibrinmassen wandern — durch Chemotaxis angelockt — als Pioniere die leukocytyären Elemente ein, die wahrscheinlich die Vorarbeit leisten d. h. das Fibrin in einen für die nachfolgenden Gewebelemente resorbierbaren Zustand umwandeln. So wird das Fibrin organisiert, d. h. durch junges Bindegewebe, dessen Gefäße sich später wieder teilweise zurückbilden, substituiert, während sich meist schon in frühen Stadien der schützende Epithelbelag der Deckzellen von den Nachbarzellen aus über die neue Oberfläche hinüber geschoben hat. So erweckt dann vielleicht nur makroskopisch die diffuse oder umgrenzte Serosaverdickung, mikroskopisch die atypische Anordnung des Bindegewebes in ihren äußersten Schichten (Saltykow 192), sowie eventuell vorhandene epitheliale Hohl- oder Spalträume den Verdacht auf eine hier vorhanden gewesene und organisierte Auflagerung.

In die Kategorie solcher abgelaufener Entzündungsprozesse, denen wir am Sektionstisch fast täglich an den serösen Häuten begegnen, zählt man bisher allgemein und mit Recht auch die als sog. Sehnenflecke bezeichneten, teils mehr diffusen, teils umschriebenen Epikardverdickungen; von einfachen milchigen Verdickungen und sehnenartig glänzenden Flecken bis zu dicken zottigen Gebilden finden wir gelegentlich alle Übergänge und zwar an ziemlich typischen Stellen, auf der Vorder- und Rückfläche des Herzens — meist des rechten Ventrikels — vor. Die Beobachtung, dass anamnestiche klinische Anhaltspunkte für solche umschriebene fibrinöse Perikarditiden fast stets fehlen, und der typische Sitz dieser Gebilde hat freilich schon seit längerer Zeit Zweifel an der entzündlichen Genese der Sehnenflecken auftreten und an mechanische Momente (Druck) als Entstehungsursache denken lassen (Orth, Ribbert u. a.). Wenn Herxheimer diese Zweifel neuerdings noch besonders damit begründete, dass derartige umschriebene fibrinöse Auflagerungen am Epikard im frischen Zustande kaum je bei den Autopsien beobachtet werden, so spricht ja die letzte mitgeteilte Beobachtung Herxheimers (85) selbst gegen diesen Einwurf, und andererseits kann ihm Ref. in diesem Punkte aus eigener Erfahrung ebensowenig recht geben; doch sind die mitunter zu beobachtenden Fibrinbeläge freilich meist so zart, dass sie nur bei vorsichtiger Freilegung des Herzens und aufmerksamster Betrachtung erkannt werden.

Herxheimer, der früher sowohl die entzündliche, wie die mechanische Genese der Sehnenflecken gelten liess, hat nun in einer Reihe von Arbeiten die Auffassung dieser Sehnenflecken als Residuen abgelaufener Entzündungsprozesse energisch angefochten und will nunmehr ausschliesslich die mechanische Erklärung gelten lassen, die auch Orth und Ribbert, aber nur für einen Teil der Sehnenflecken annehmen. Herxheimer (83) ging von der Untersuchung der sog. supravasalen Perikardknötchen aus, jener kleinen knotigen Prominenz, die sich oft multipel gerade über arteriellen Gefässästchen an der Vorder- und Rückseite des Herzens vorfinden. Einerseits die auffallende Erscheinung, dass sie grossenteils über Gefässgabelungen sitzen, wo der Druck am grössten ist, und wahrscheinlich auch infolgedessen die pulsatorischen Vorwölbungen am stärksten sein dürften, sowie andererseits die nach Herxheimer festgestellte Tatsache, dass die Knötchen mit einer Hyperplasie des subepithelialen Bindegewebes beginnen, führen diesen dazu, eine mechanische Erklärung, nämlich einen chronischen Druck als Ursache für diese Knötchenbildung anzunehmen (primäre Epithelschädigung mit Gewebsentspannung und Wucherung im Sinne Weigerts s. S. 300, 301); da nun diese Perikardknötchen nach Herxheimers Anschauung direkt in sog. Sehnenflecken übergehen können,

so vindiziert er den letzteren die gleiche Entstehung um so mehr, da auch hier das mikroskopische Bild sehr oft im Beginn des Prozesses nur Vermehrung des subepithelialen Bindegewebes aufweisen soll (? Ref.).

Da sich nun aber in diesen höchst wahrscheinlich auf mechanischer Grundlage entstandenen Perikardknötchen fast nie jene epithelialen Spalten und Hohlräume vorfinden, die einem grossen Teil der Sehnenflecke eigen sind, so muss Herxheimer (83) für die Genese der letzteren folgenden komplizierten Entwicklungsgang annehmen: Ebenso wie bei den von Epithel überzogenen supravasalen Perikardknötchen folgt auch im Beginn der Sehnenfleckbildung das überkleidende Deckepithel der Bindegewebswucherung; während aber die Perikardknötchen auf einem gewissen Stadium stehen bleiben, glaubt Herxheimer, „dass bei dem exzessiven Bindegewebswachstum dieser (der Sehnenflecken) das Bindegewebe durch das überziehende Epithel an verschiedenen Stellen durchbricht (? Ref.) um nun, jeden Druckes entledigt, nach allen Seiten hin sich auszubreiten. So entstehen die Pilzformen und jene Durchbruchstellen bilden die Stiele, d. h. die Verbindung mit dem darunter gelegenen Bindegewebe, wie ich dies oft gesehen habe. Deckzellen sind innerhalb dieser Stiele natürlich nie vorhanden, wohl aber zwischen ihnen“. Herxheimer muss dann weiter annehmen, dass sich diese pilzförmig durchgebrochenen Bindegewebspfröpfe an der freien Fläche vereinigen, wodurch abgeschlossene Räume und Spalten entstehen, die alsdann von den zwischen den Durchbruchstellen erhalten gebliebenen Deckzellen ausgekleidet werden; andererseits soll am Rand der überhängende Teil des Sehnenfleckes (d. h. jenes gewucherten Bindegewebspilzes), der an seiner Unterfläche ja auch Deckzellen trägt, mit dem darunter gelegenen noch vom ursprünglichen Deckepithel bekleideten Perikard verwachsen (? Ref.), wodurch gleichfalls epithelausgekleidete Spalten und Buchten entstehen müssen.

Mechanisch bedingte Kapselverdickungen der Leberoberfläche sind als Analoga der Sehnenflecken im Sinne der mechanischen Erklärung angeführt worden, so z. B. die Verdickungen bei Schnürleberfurchen (Friedreich); indessen handelt es sich hier weniger um eine durch fortgesetzte mechanische Reizung bedingte Kapselwucherung, als vielmehr um eine lokale durch chronischen Druck bedingte Atrophie des Lebergewebes (d. h. der Leberzellen). Ähnlich verhält es sich mit den sehnigen umschriebenen Serosaverdickungen an der Oberfläche des linken Leberlappens, wie sie öfters bei Herzhypertrophie (durch den Druck des vergrösserten und stärker arbeitenden Herzens verursacht) zu beobachten sind. Im übrigen finden sich in diesen mechanisch bedingten Kapselverdickungen beider Arten, wie Ref. auf Grund eigener Untersuchungen versichern kann, auch niemals epitheliale Spalten analog den oben erwähnten.

Hingegen zeigen die öfters beschriebenen Kapselhernien der Milzpulpa ähnliche Verhältnisse, wie sie Herxheimer für die Sehnenflecken annimmt, indem sich am Rande der pilzförmig überquellenden Pulpamasse sekundäre epitheliale Spalten und Cysten (Schmidt, Ramdohr, Beneke, Renggli u. a.) bilden können.

Wohl schien sich Herxheimer dessen bewusst, auf wie schwachen

Füssen seine mechanische Erklärung der Sehnenflecke steht und stellte deshalb, um derselben eine weitere Stütze zu geben, den supravasalen Perikardknöten wie den Sehnenfleckchen in einer weiteren Arbeit (84) später die sogen. Endokardschwielen an die Seite, wie sie bei Aorteninsuffizienz an der Innenwand des linken Ventrikels zu beobachten sind und zwar an der Stelle, wo der bei der Ventrikeldiastole im dünnen Strahl zurückschliessende Blutstrom an der Wand anschlägt (Weigert). Dass es sich hier um mechanisch bedingte Veränderungen handelt, ist unbedingt zuzugeben, zumal sich stets auch Veränderungen der sub-endothelialen Muskelschichten dabei vorfinden, die ja gleichfalls dem direkten Insult ausgesetzt sind, da sie nicht durch Fettgewebe vom Endothel getrennt sind. Indessen liegen hier die mechanischen wie die anatomischen Verhältnisse so ganz anders, dass hier von einer Analogie mit Sehnenflecken nicht die Rede sein könnte.

Wir müssen von Brunn (Zentralbl. f. Path. 1902, S. 14) unbedingt recht geben, wenn er meint, dass Herxheimers Darstellung eine etwas gezwungene sei, während doch die Auffassung der Sehnenflecke als Residuen fibrinös-entzündlicher Prozesse die ganze Frage spielend löst! Und zudem fällt meines Erachtens bei der letzten Beobachtung Herxheimers (85) die mechanische Theorie von selbst.

Hier fanden sich nämlich bei einem Phthisiker neben alten weissen Sehnenflecken frische umschriebene fibrinöse Auflagerungen auf der Vorderfläche des rechten Ventrikels, also an typischer Stelle. Selbst unter den zartesten Fibrinauflagerungen war im mikroskopischen Bild das Epithel meist geschwunden und nur sehr selten noch erhalten geblieben.

Hier hat also, wenn man so sagen darf, Herxheimer den Sehnenfleck in statu nascendi überrascht und findet dabei — eine typische fibrinöse Entzündung! Trotzdem v. Oppel die hohe Regenerationsfähigkeit des Epikardepithels festgestellt hat und ebenso Muscatello gezeigt hat, dass das mechanisch entfernte Serosaepithel sich einfach glatt wiederregeneriert, fasst Herxheimer die Fibrinausschwitzung als Folge des mechanisch bedingten Deckepithelverlustes auf und formuliert seine Anschauung dahin: I. „Dem mechanischen Druck fallen meist nur ganz vereinzelte Epithelien zum Opfer, dann ist (und das wäre der häufigste Fall) die Bildung des Sehnenfleckes durch Bindegewebshyperplasie die Folge.“ II. „In seltenen Fällen fällt das Epithel auf längere Strecken dem Druck zum Opfer, dann entsteht der Sehnenfleck auf dem Umwege einer fibrinösen Auflagerung.“ Das heisst also, Herxheimer gibt hier für einen Teil der Fälle die fibrinös-entzündliche Genese der Sehnenflecke zu — ob die mechanische Reizung dazu genügt, mag für jetzt dahingestellt bleiben — und nähert sich damit der Auffassung der anderen Autoren in dieser Frage ganz wesentlich.

Haben somit die umfangreichen Untersuchungen über die Entzündungsvorgänge an den serösen Häuten, von denen im Vorliegenden Bericht erstattet wurde, in vielen Stücken die bisherigen Kenntnisse teils modifiziert teils erweitert, so haben in den Berichtsjahren auch die Pathogenese und die histologischen Vorgänge bei der Pachymeningitis haemorrh. interna durch neuere Veröffentlichungen aus dem Bonner und Freiburger Institut weitere Bearbeitung erfahren; denn die Tatsache, dass mitunter subdurale traumatische Blutungen durch sekundäre Organisationsvorgänge bei der Autopsie Bilder ergeben können, welche die Differentialdiagnose gegenüber der Pachymeningitis haemorrh. int. ausserordentlich schwierig gestatten, ja unmöglich machen — dies hat Jores veranlasst, vergleichende Untersuchungen über die mikroskopischen Verhältnisse in beiden Fällen anstellen zu lassen. van Vleuten (222) hat die aus frischen und älteren subduralen traumatischen Blutungen hervorgegangenen Membranen untersucht und festgestellt, dass sie das Produkt eines einfachen Organisationsprozesses von der Dura darstellen; ihnen fehlt selbstredend die Neigung zu neuen Blutungen, die für die Pachymeningitis haemorrh. int. charakteristisch ist. Andererseits hat Laurent (113) neun typische Fälle von Pachym. haem. int. untersucht; dabei ergab sich ein ungemein höherer Gefässgehalt der Membranen als bei den einfachen Organisationsprozessen, so dass die pachymeningitische Membran, deren bindegewebige Bestandteile zudem viel zarter sind als bei jenen Vorgängen, zuweilen nur aus Gefässen zu bestehen scheint. Da sich diese Bilder so wesentlich von den fibrinösen Entzündungen seröser Häute unterscheiden, so glauben Jores (94) und Laurent (95), dass die Pachym. haem. int. nicht als eine einfache fibrinös-hämorrhagische Entzündung aufgefasst werden könnte, dass die Membranen also nicht durch einfache Organisation eines primär entstandenen Exsudates bedingt seien; vielmehr soll der erste Beginn in einer Gefässwucherung innerhalb der subendothelialgelegenen Kapillarschicht zu suchen sein, worauf erst sekundär fibrinöse und hämorrhagische Exsudate aufträten; dadurch, dass die auftretenden Blutungen ebenso organisiert würden wie die traumatischen, zeige das Bild dann die Verhältnisse verwischt; ausserdem seien Mischfälle denkbar, so dass z. B. zu einer Pachym. haem. int. noch ein traumatisches subdurales Hämatom tritt, das dann resorbiert und organisiert werden muss; [einen derartigen Fall hat R. Milner (147) untersucht, während Buss (38) über zwei Fälle berichtet, in denen sich umgekehrt nach einem Trauma eine typische (mikroskopisch freilich nicht untersuchte) Pachym. haem. int. entwickelt haben sollte.] Auch der von Buchholz (34) beschriebene Fall (Pachym. haem. int. infolge fortgesetzter körperlicher Misshandlung bei einem 5½-jährigen Knaben) gehört in die letztere Kategorie.

Den Joresschen Anschauungen, die dieser in der Tagung der pathologischen Gesellschaft 1898 vortrug, widersprach sofort Ziegler, indem er das Auftreten eines fibrinösen Belages auf der Durainnenfläche als Anfangsstadium der Pachym. haem. int. aufs entschiedenste hervorhob und den Unterschied der pachymeningitischen Membranen gegenüber den Entzündungen der serösen Häute durch die weitgehende Verschiedenheit des anatomischen Baues beider erklärte. Melnikow-Raswedenkow (138) hat Zieglers Einwürfe gegen Jores und Laurent weiter ausgeführt in einer Arbeit, die leider von persönlichen Angriffen nicht frei ist. Zunächst hat Melnikow-Raswedenkow Studien über den normalen Bau der Dura gemacht und dabei unter anderem festgestellt, dass auf den einschichtigen Endo- oder Epithelbelag der Innenfläche eine gefensterte Membrana elast. int. und auf diese erst das innere stark entwickelte Kapillarnetz folge. Ferner glaubt Melnikow-Raswedenkow in einer Reihe von Fällen nachweisen zu können, dass das erste Exsudat bei Pachym. haem. int. und die aus demselben hervorgehenden Membranen nach innen zu der Membrana elast. int. aufgelagert sind, dass mithin der Prozess nicht in der unter der Elastica gelegenen Kapillarschicht seinen Anfang nehme, wie Jores und Laurent behaupteten. Daraufhin fassten die letzteren die Resultate ihrer sämtlichen Untersuchungen dahin zusammen, dass sie drei Gruppen von pachymeningitischen Veränderungen aufstellten:

I. Einfache bindegewebige Organisationsprozesse traumatischer subduraler Blutungen, die in unkomplizierten Fällen endlich zu fibröser Duraverdickung führen können. II. Prozesse, die vorwiegend als Begleiterscheinung von Infektionskrankheiten auftretend, mit primärer Auflagerung eines fibrinösen oder fibrinös-hämorrhagischen Exsudates auf der Durainnenfläche beginnen und unter Membranbildung zur Organisation führen, während der exsudative Prozess unter Umständen noch weiter gehen kann. Bei der III. Gruppe, die einen steten, wenn auch langsam progredienten Charakter zeigt, hält Jores im allgemeinen an der eigentümlichen primären Wucherung sehr gefässreicher Membranen ausgehend von der Kapillarschicht fest; die Blutungen aus den sich nicht zurückbildenden Kapillaren führen daneben noch zu mehr oder weniger ausgedehnten Organisationsprozessen, wodurch sich die ersteren Prozesse komplizieren. Doch kommt Jores der Zieglerschen Auffassung wesentlich entgegen durch seine Annahme, dass der Prozess im Anfang ebenfalls einen fibrinösen oder fibrinös-hämorrhagischen Belag aufweisen „könne“, indessen soll auch dann die typische Gefässwucherung der Kapillarschicht stets nachzuweisen sein.

Inwieweit diese letzteren Anschauungen zu Recht bestehen, werden weitere Untersuchungen erst ergeben müssen. Jedenfalls hat die Kontro-

verse gezeigt, dass es nicht statthaft ist, die Entzündungsverhältnisse der serösen Häute ohne weiteres auf die in anatomischer und genetischer Beziehung scharf von denselben zu scheidende Dura zu übertragen.

Nachdem oben bereits eingehend über die bei Einheilungen von Fremdkörpern im Bereich der serösen Häute sich abspielenden Prozesse Bericht erstattet wurde, sei hier noch darauf hingewiesen, dass derartige Organisationsprozesse auch an anderen Stellen Gegenstand histologischer Untersuchung waren. So war oben (s. S. 306) ebenfalls erwähnt worden, wie Ribbert (183a) und Hochhaus (89) die Wirkung lokaler oft zu umschriebener Nekrose führenden Erfrierungen an Leber und Niere studierten, wobei sich regenerative mit entzündlich (chemischer Reiz!) produktiven Prozessen kombinieren; daneben hat Ribbert die Substitutionsvorgänge beschrieben, die sich in der Umgebung von Nekrosen einstellen, wie solch letztere durch intraportale Äther- oder Alkoholinjektionen in der Leber entstehen. Bei kleinen Nekrosen erfolgt nämlich der definitive Ersatz durch regenerierende Leberzellen, bei umfangreichem Untergang von Lebergewebe resultieren noch nach vielen Wochen breite anastomosierende Züge von gewuchertem perivaskulärem Bindegewebe (ähnlich dem Bild der Lebercirrhose) mit starker Neubildung von Gallengängen¹⁾. Bekanntlich waren ähnliche Versuche wie die letzteren bereits von zahlreichen Autoren in verschiedenen Modifikationen unternommen worden, um die Genese der Lebercirrhose — ob primäre oder sekundäre Bindegewebsentwicklung — zu entscheiden. Borst hat auch darüber in den letzten Berichten referiert, so dass auf das dort Gesagte verwiesen werden kann, zumal neue Gesichtspunkte seither nicht aufgestellt wurden.

Im Anschluss an diese Untersuchungen seien die experimentellen Studien Burckhardts (36) erwähnt, die in allerletzter Zeit erst erschienen sind und deshalb nur ganz kurz besprochen werden können. Ausgehend von chirurgisch-klinischen Gesichtspunkten hat Burckhardt die Einheilung von direkt erzeugten Gewebse Nekrosen (beim Kaninchen) studiert; er hat exstirpierte Muskelstückchen mechanisch (Zerquetschung), chemisch (Einlegen in 3%ige Kalilauge) oder thermisch (Siedehitze oder Kauterisation) abgetötet, dieselben dann meist in frisch angelegte Muskelwunden versenkt und dort zur Einheilung gebracht.

Die Organisationsprozesse entsprechen im grossen und ganzen denen bei der Einheilung von Fremdkörpern z. B. in der Peritoneal-

¹⁾ Die sich nach Ribbert im Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen aus einer Wucherung regenerierender Leberzellen ableiten sollten.

höhle, vom ersten Auftreten zahlreicher Leukocyten an bis zum völligen oder fast völligen Ersatz durch bindegewebiges Narbengewebe. Besonders auffallend sind die vom vierten Tag ab oft in enormen Massen auftretenden endothelialen (? Ref.) Riesenzellen; dieselben sind selbst noch nach vier Monaten zu beobachten, was auf eine sehr langsame bzw. schwierige Resorbierbarkeit der nekrotischen Gewebsteile hinweist. Die entzündliche Reaktion scheint eine ganz ausserordentlich grosse zu sein, besonders um die durch Kalilauge und durch Glühhitze abgetöteten Nekrosen herum, da dieselben eben am meisten chemotaktisch wirken. Die Wucherung der umgebenden Bindegewebszellen in die Peripherie des Fremdkörpers herein beginnt ebenfalls ca. am fünften Tag und zwar in der Kontinuität (einwandernde Fibroblasten hat Burckhardt nicht beobachtet); aber erst nach dem vierten Monat ist der Einheilungsprozess im allgemeinen beendet, während in manchen Fällen noch nach acht Monaten Reste der nekrotischen Massen im Granulationsgewebe nachzuweisen waren.

Die Bedeutung, die Burckhardt dabei den Endothelzellen für den Bau dieses organisierenden Granulationsgewebes beimisst, ist eine ausserordentlich grosse; er schreibt darüber l. c. S. 43: Wie die fixen Bindegewebszellen zeigen auch die Endothelzellen der Gefässe und Spalträume Volumzunahme und Vermehrung „so dass die Gefässlumina oft von einer mehrfachen Lage gewucherter und vergrösserter Endothelien dicht umgeben sind. Die Zellen liegen dabei teilweise scheinbar ohne irgend eine Verbindung im Gewebe, teilweise hängen sie mittelst feiner Protoplasmafortsätze miteinander zusammen (? Ref.). Diese sich vergrössernden und vermehrenden Endothelien sind morphologisch von den wuchernden fixen Bindegewebszellen und deren Abkömmlingen nicht zu unterscheiden. Sie wuchern mit den letzteren in gleicher Weise weiter, ohne irgendwelche sie weiterhin besonders charakterisierende Eigenschaften zu zeigen . . . Die gewucherten, den Granulationszellen der fixen Bindegewebszellen ganz gleichartigen Endothelien siedeln sich in dem neugebildeten Gewebe an, vermehren sich hier weiter und bilden einen erheblichen Bestandteil der zelligen Teile der letzteren“. Burckhardt nimmt also an, „dass sich die zelligen Bestandteile des entzündlichen Granulationsgewebes aus den fixen Bindegewebszellen und den gewucherten Endothelien bilden“, unentschieden lässt Burckhardt dabei, ob die geschilderten endothelialen Granulationszellen faserige Intercellularsubstanz bilden können oder nicht; eine Beteiligung der Leukocyten und Lymphocyten an der Bindegewebsbildung wird dagegen von ihm abgelehnt.

Soweit sich aus den vorliegenden Schilderungen des Verf. ein Urteil bilden lässt, dürfte doch zweifellos eine Vermengung der Endothelzellen

und der den jungen Gefässprossen dicht angelagerten bindegewebigen Adventitialzellen vorliegen, die um so erklärlicher ist, als die Ähnlichkeit abgetrennter endothelialer Zellen und spindelförmiger Bindegewebszellen sehr gross sein kann (Marchand 130); da freilich Burckhardt die endothelialen Elemente der Gefässwand und die Bindegewebszellen für gleichwertig hält, kommt für ihn diese Unterscheidung beider Zellarten bei der Proliferation wenig in Betracht. Doch ist gegenüber diesen Ausführungen darauf hinzuweisen, dass es keineswegs sicher ist, ob die bei der Entzündung gewucherten und ausgewanderten Endothelien im Gewebe sessil zu werden vermögen (Borst 22), wenn auch eine Wanderungsfähigkeit abgelöster Endothelien „sehr wahrscheinlich vorkommt“ (Marchand). Es scheint dem Ref. zum mindesten sehr fraglich, ob nicht Burckhardt bei der Erklärung seiner Bilder die Bedeutung dieser Vorgänge überschätzt.

Bei der Einheilung jener Gewebsnekrosen nimmt natürlich auch das umgebende Muskelgewebe teil; während ein Teil der offenbar mechanisch geschädigten benachbarten Muskelfasern zugrunde gehen, tritt in andern sehr bald regste Proliferation ein, wobei durch fortgesetzte Teilung die Zellelemente immer kleiner und kürzer werden, bis sie schliesslich von den jungen Bindegewebszellen kaum mehr unterscheidbar, ja mit ihnen identisch (?? Ref.) sind.

Ähnliche Studien hat für den Herzmuskel von Oppel (162) angestellt; derselbe hat den Vernarbungsprozess im Myokard von Kaninchen nach Einstossen von sterilen Nadeln studiert und dabei gezeigt, dass neben degenerativen Prozessen die Muskelzellen an der Bildung der Granulationszellen teilnehmen, doch hat er einen Übergang der Muskelzellen in Bindegewebszellen (wie ihn Burckhardt annimmt) in Abrede gestellt und ebenso eine Teilnahme derselben an der Bildung des definitiven Narbengewebes. Auch Saltykow (193) hat bei experimentell (chemisch) erzeugten intramuskulären Eiterungen die Teilnahme der Muskel- wie überhaupt der Gewebszellen an der Zusammensetzung des Eiters nachgewiesen, ebenso Borst (22) für die Fibroblasten; endlich hat auch Kurpjuweit (109) bei seinen Entzündungsversuchen (AgNO_3 -Ätzung) am Knochen festgestellt, dass sich ein Teil der frei gewordenen und gewucherten Knochenzellen „am Aufbau des Granulationsgewebes“ zu beteiligen scheint.

Von ähnlichem klinisch-chirurgischen und anatomischen Interesse wie die eben besprochenen Einheilungsversuche von nekrotischen Gewebsteilen sind die Ein- bzw. Anheilungsversuche bezüglich exstirpierter Hautstückchen, die längere oder kürzere Zeit unter verschiedenen Bedingungen aufbewahrt und dann wieder zur Anheilung gebracht werden sollten.

Wenn auch diese Frage nicht in direkter Beziehung zu unserem Thema steht, so sei sie doch an dieser Stelle kurz berührt; denn diese Beobachtungen über die Erholungsfähigkeit derartiger vom Organismus abgetrennter Gewebstücke, wie sie Wentscher bereits 1897 für länger konservierte Thiersch'sche Hautläppchen behauptet hatte, waren ja auch für die Anschauungen der Grawitz'schen Schule von einer gewissen Bedeutung.

Deshalb wurde in den Berichtsjahren die Diskussion über diese Frage des „Überlebens“ und der Anheilungsfähigkeit menschlicher vom Organismus losgetrennter Hautstückchen aufs neue von verschiedenen Seiten aufgenommen.

Und zwar hat Wentscher (229) neuerdings 7—22 Tage lang (teils trocken, teils feucht) konservierte Hautläppchen auf alte *Ulceræ cruris* verpflanzt und zur Anheilung gebracht, wobei die Regeneration des Epithels von der meist allein erhalten gebliebenen und durch den Plasmastrom ernährten Keimschichte ausging; völlig eingetrocknete Epidermiselemente waren nicht mehr transplantationsfähig, aber auch Wärmeeinwirkung schädigte ihre Lebenstätigkeit bedeutend und stärker wie die Einwirkung von Kälte. Die Nachuntersuchung von Enderlen (Marchand) (52) sowohl wie von Pezzolini (169) ergab für ganz eingetrocknete Läppchen völlig negative Resultate; während letzterem Autor noch die Verpflanzung selbst zehn Tage in physiologischer NaCl-Lösung aufbewahrter Stückchen gelang, hatte Enderlen nur bei zwei (24 Std. bzw. 4 Tage) in feuchter Kammer aufbewahrten Stückchen Erfolg. Da die gegenteiligen Resultate Wentschers von Marchand wie Enderlen damit erklärt wurden, dass bei Aufpflanzung auf alte *Ulceræ* sehr wohl dortselbst noch Epithelreste vorhanden sein oder von den Haarbälgen wie Schweissdrüsen aus gewuchert sein könnten, so hat Wentscher (230) später Hautläppchen nach 7—14 tägiger Aufbewahrung in kühlem Raume auf nackte Muskelflächen transplantiert, wo also eine derartige Täuschung ausgeschlossen ist, und hat dabei tatsächlich (wenigstens einigemal) unzweideutige Proliferationsvorgänge mit zahlreichen Mitosen nachgewiesen. Er hält somit seine Anschauung aufrecht, dass die Epidermiszellen in exstirpierten Hautstückchen lange Zeit ihre Lebensfähigkeit bewahren können. Einen weiteren Einwurf hat Wolff (237) gebracht, dass sich nämlich die in normalen wie pathologischen menschlichen Geweben zu beobachtenden Mitosen betr. Zahl und Stadium bei frischen und konservierten Präparaten ganz gleich verhielten und mithin nach dem Tode oder der Exstirpation sich nicht weiter verändern sollten, weshalb die Mitosen Wentschers teilweise schon bei der Exstirpation vorhanden gewesen sein könnten. Dem tritt letzterer (231) mit Recht entgegen durch den Nachweis, dass erstens Epidermismitosen an exstir-

pierten Stückchen unter entsprechenden Bedingungen sich sehr wohl noch weiter entwickeln, bezw. sogar, wenn sie sich in der zweiten Hälfte des Teilungsstadiums befinden, völlig ablaufen können, und bemerkt zweitens, dass die von ihm beobachtete Mitosenzahl in jedem Fall von Transplantation eine erheblich höhere gewesen sei wie je in der normalen Haut, so dass ein Zweifel über die Beweiskraft seiner Mitosen ausgeschlossen sei. Dass auch andere Epithelien noch nach tagelangem Aufbewahren in der Kälte ihre Lebens- und Wucherungsfähigkeit behalten, ist ferner für Speicheldrüsen und Hoden durch die Implantationsversuche Prochowniks unter Lubarschs Leitung nachgewiesen worden.

Indessen bedarf die vorliegende Frage sicher nochmaliger mit allen Vorsichtsmassregeln angestellter Versuche, wie auch Marchand (130) betont.

Wenden wir uns nach dieser Abschweifung wiederum zu den weiteren Studien über pathologische Organisationsprozesse, so mögen hier die Untersuchungen von Konstantinowitsch (103) im Anschluss an obige Arbeiten ebenfalls Erwähnung finden, da sie die Einheilungsprozesse kleiner Fremdkörper (*Lycopodium*sporen) im subkutanen Gewebe betreffen, die in schwacher Aufschwemmung — starke erzeugt lokale Abszesse — injiziert wurden. Durch dieselben entstehen örtliche Granulome, die etwas Ähnlichkeit mit Tuberkeln besitzen sollen; während die *Lycopodium*sporen von zahlreichen vielkernigen Riesenzellen teils umringt, teils aufgenommen werden, tritt in der Umgebung ein grosszelliges Granulationsgewebe auf, dessen Elemente neben Leukocyten hauptsächlich auf gewucherte Lymph- und Blutgefässendothelien (? Ref.) zurückgeführt werden. Zuletzt resultiert eine derbe narbige fibröse Kapsel um die Sporen herum, und damit ist der Stillstand des Entzündungsprozesses eingetreten.

Derartige umschriebene entzündliche bindegewebige Neubildungen sind auch durch traumatische Einverleibung kleinerer Fremdkörper gelegentlich beim Menschen beobachtet und beschrieben worden, so von Brauchli (29), Silbermark (210) und Wiemann (234)¹⁾.

Brauchli erwähnt die Bildung einer kleinen Geschwulst um einen Glassplitter herum; dieselbe bestand aus einer derben bindegewebigen Hülle, der sich nach innen zu polypöse Wucherungen eines gefässreichen jungen Bindegewebes aufsetzten.

Im Falle Silbermarks fand sich ein haselnussgrosser harter submuköser Tumor des Zungenrückens bei einer 58jährigen Wollfabrikarbeiterin; derselbe bestand mikroskopisch aus tuberkelähnlichen entzündlich-fibrösen Knötchen mit Riesenzellenbildung um kleine Fremdkörper (Wollhaare) herum, die wahrscheinlich gelegentlich einer Ulzeration 6 Jahre vorher einverleibt worden waren. Endlich erwähnt Wiemann zwei von ihm beobachtete entzündliche Tumoren, die um einen Holz- bzw. Eisensplitter herum sich

¹⁾ Wahrscheinlich gehört auch der von Auché und Chavannaz (5) beschriebene Fall hierher.

entwickelt hatten. Hierzu kann Ref. eine eigene Beobachtung beifügen (die in einer Dissertation Bearbeitung finden wird), wo sich in der Hohlhand eines Gartenarbeiters nach Einstossen eines Rosendornes eine über taubeneigrosse harte schmerzhaftige Geschwulst daselbst entwickelt hatte. Mikroskopisch bot der Tumor das Bild eines derben narbigen Gewebes, die Umgebung des Dorns zeigte frischere Entzündung.

Ähnliche Beobachtungen hat auch von Hansemann (73) gemacht. Die oben bereits erwähnte Mitteilung von Helbing (81), der in der Bauchhöhle eingeheilte Tänien Eier unter dem grob anatomischen Bild der Miliartuberkulose vorfand, sei hier nochmals erwähnt, ebenso das von Goebel (67) berichtete Vorkommen von Eiern des *Distoma haematobium* in der Blasenwand des Menschen, woselbst diese zur Bildung einer entzündlichen Geschwulst Veranlassung gegeben haben sollen.

Auch pflanzliche Parasiten sind neuerdings als Erreger von entzündlichen Neubildungen beschrieben worden; so besonders Hefearten, die wohl zum erstenmal Busse 1895 als Erreger einer zum Tode führenden Erkrankung beim Menschen beobachtet und experimentell studiert hatte. Während sie für die Ätiologie maligner Tumoren ihre Rolle trotz Leopolds Befürwortung ausgespielt haben, sind sie auch späterhin teils als Erreger eigentümlicher warzig-papillärer Geschwülste an der Haut des Gesichtes und der Hände — ähnlich dem Bilde der Tuberculosis verrucosa cutis — von Buschke (37), Dwyer (40), Hyde (90a), Montgomery (150), Ricketts (150a), Stellwagon (213) und Walker (225) beschrieben worden, teils wurden sie auch bei tödlich verlaufenden Fällen in Organherden Ormsby und Miller [163]), manchmal unter dem grobanatomischen Bild einer universellen Miliartuberkulose¹⁾ (Montgomery, Walker, Weber [227]) beobachtet. Auch aus den neueren Untersuchungen von Kovatscheva (108), Maffucci und Sirleo (122), Petersen und Exner (167), Sternberg (215), Stecksén (211), Wlaeff und Weinberg (235) u. a. geht hervor, dass die injizierten Hefepilze vom Ort der Einverleibung aus in alle Organe verschleppt werden können. In seltenen Fällen bleiben sie hier oder dort ohne jegliche Reaktion des umgebenden Gewebes liegen und erzeugen nun durch enorme lokale Vermehrung sogen. Pseudotumoren (Stecksén, Sternberg, Wlaeff, Weinberg), meist aber rufen sie lokale entzündliche Neubildungen hervor, in denen bald die jungen Bindegewebezellen, bald die Leukocyten überwiegen.

Obici (158) und Rothwell (189) haben intravaskuläre, intraperitoneale und subkutane Aspergillusinjektionen vorgenommen und als deren Wirkung sowohl auf dem Peritoneum, wie in den einzelnen Organen tuberkelähnliche Knötchen von verschiedener Grösse auftreten sehen, die auch mikroskopisch meist aus epitheloiden Zellen bestanden

1) Nach Blanchard, Schwartz und Binot (18) einer tuberkulösen Peritonitis.

und Riesenzellen enthielten, in denen öfters Bruchstücke des Mycels nachzuweisen waren.

In ähnlicher Weise studierte Podwyssotzki (172) die Veränderungen, die nach Impfung kleiner Stückchen von Kohlhernie entstehen. Mikroskopisch lässt sich eine starke Wucherung der bindegewebigen Elemente nachweisen, die eine Ähnlichkeit mit grosszelligen Sarkomen (?) zeigen soll. Da die Sporen der *Plasmodiophora brassica* oft innerhalb dieser häufig in Teilung begriffenen Zellen gefunden werden, so nimmt Podwyssotzki an, dass die Anwesenheit der Parasiten die Zelle zur Teilung anregt.

Endlich sei auch noch der sogen. botryomykotischen Tumoren gedacht, die, wie eine Reihe von Beobachtungen der letzten Jahre beweisen, ebenfalls beim Menschen zur Beobachtung kommen und zwar fast nur bei Individuen, die sich mit Pferden oder Eseln zu beschäftigen haben. Pfeiffer (171) hat besonders die Erkrankungsformen beim Tier studiert (cf. Casper. Diese Berichte III. 1896).

Pfeiffer hat drei Formen aufgestellt: 1. Bei der Botryomykose der Haut entwickeln sich durch Abscheuern der Haut (Geschirrtteile!) und nachherige Infektion vielfache erbsen- bis haselnussgrosse blumenkohlähnliche Wucherungen, die aus entzündlichem Granulationsgewebe bestehen, in deren Mitte meist der typische bis sandkorngrosse *Botryomyces*rasen gefunden wird.

2. Als Botryomykom oder Mykofibrom findet sich die entzündliche Neubildung am häufigsten am Samenstrang („Kastrationstumor“), Euter, Vorderbrust und Hals; die Neubildungen (ähnlich histologisch wie bei 1) können bis Kürbisgrösse erreichen!

3. Der botryomykotische Abszess, die häufigste Ursache der sogen. Brustbeule der Pferde, liegt meist am Sternoleidomastoidens in der Gegend der Bugdrüsen.

Meist erfolgt die Ausbreitung per contiguitatem, seltener metastatisch auf dem Blut- wie Lymphweg.

Hinsichtlich der Ätiologie des Prozesses hat Casper bereits früher hervorgehoben, dass die Anschauungen geteilt sind. Nach Pfeiffer findet eine Infektion mit *Botryomyces* statt, wobei sich die Kokken nach längerer Zeit unter gegenwärtig noch nicht näher zu erklärenden Umständen zu Kugelhaufen zusammenballen; diese durch eine Hülle gegen die Nachbarschaft abgegrenzten Kokken legen sich aneinander und bilden so den typischen Kugelrasen. In älteren Fällen finden sich die Kugelhaufen verkalkt vor. Diese Form des Wachstums hält Pfeiffer für das Produkt eines degenerativen Vorganges derselben.

Neuerdings haben eine Reihe von Autoren (Bodin [20], v. Baracz [8], Delore [46], Lenormant [114], Poncet und Dor [174, 175], Laubié und Sabrazès [191] und ten Siethoff [209]) derartige Fälle beim Menschen beobachtet und zwar als Botryomykose der Haut¹⁾; dabei werden eigentümliche meist gestielte erdbeer- oder himbeerähnliche Ge-

1) Ein von Auché und Chavannaz (5) mitgeteilter Fall dürfte eher den durch Fremdkörper (hier Strohhalme) erzeugten entzündlichen Tumoren zuzuzählen sein.

Anmerkung bei der Korrektur: Frédéric (Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16. 1904) hält diese Erkrankung beim Menschen nicht für identisch mit dem beim Tier beobachteten Prozess.

schwülstchen bis zu Kirschengrösse gefunden, die ihren Sitz in der Regel an den Fingern oder am Handrücken, seltener am Gesicht oder sonst am Körper haben. Dieselben bestehen histologisch aus neugebildetem jungen Bindegewebe mit zahlreichen dünnwandigen Gefässen, manchmal findet sich auch dabei Wucherung der Schweissdrüsen, weshalb diese Tumoren auch als Adenofibrome (Lenormant, Poncet und Dor) bezeichnet wurden.

Auch bei der menschlichen Botryomykose wurde teils der als *Botryomyces* (Bollinger) bezeichnete Coccus, teils wurden Eitererreger (meist „streptokokkenähnliche“ Mikroorganismen) vorgefunden, teilweise auch gezüchtet.

Über recht eigenartige durch Staphylokokken bedingte entzündliche tumorähnliche Hautaffektionen hat Studzinski (216) berichtet; derselbe fand bei einem 29jähr. Diabetiker an den Extremitäten auftretende kleine Eiterpustelchen, die sich allmählich in pläquesartige flach prominente ziemlich grosse Knoten mit dunkelroter sezernierender Oberfläche umwandelten und einen derb infiltrierten Hof besaßen. Nach der beigegebenen Abbildung zeigten diese Knoten makroskopisch eine grosse Ähnlichkeit mit ulzerierten Tumoren bei der Mycosis fungoides. Da nun aus dem Eiter der frischen Pusteln Staphylokokken in Reinkultur gezüchtet werden konnten, die an gesunde Hautstellen verimpft die gleichen Prozesse hervorriefen, so nimmt Studzinski an, dass im vorliegenden Fall die Staphylokokken (— unter dem Einfluss des Diabetes? —) diese eigentümliche „herdartig auftretende diffuse Entzündung der Haut mit dem Charakter einer eitrigen und sekundär granulösen Reaktionsentzündung“ hervorgerufen hätten.

Die intra vitam exzidierten Knoten ergaben ein höchst eigenartiges histologisches Bild: Während die älteren Stadien weitgehende Ähnlichkeit mit einem weichen Hautkrebs erkennen liessen, ergaben jüngere Stadien eine zweifellos primäre eitrige Infiltration, die mit einer sekundären hochgradigen, an Krebs erinnernden Wucherung des Epithels verbunden war. Leider ist weder aus der mikroskopischen Beschreibung noch aus der Abbildung eines Schnittes ein klares Bild von den vorliegenden Verhältnissen zu bekommen.

Wir können dieses Kapitel der infektiösen und entzündlichen Neubildungen nicht schliessen, ohne wenigstens kurz noch auf eine, anatomisch und klinisch höchst eigenartige Form lokaler chronischer Entzündung hinzuweisen, die von ihrem ersten Bearbeiter Réclus (179) die Holzphlegmone (Phlegmon ligneux) genannt wurde. Da es sich um eine Erkrankung handelt, die selbst nach Monate langem Bestehen doch fast stets zur Ausheilung kommt, so fehlten freilich bis jetzt histologische Untersuchungen über das Wesen des vorliegenden Entzündungsprozesses. Nach der Angabe der Beobachter [Réclus (179), Krause (105), Kusnetzoff (109a), Mühsam (151), Jenney (92) und Lang¹⁾]

¹⁾ Eine bei Lang zitierte Arbeit von Popper war nicht zugänglich.

(111)] tritt dieser am häufigsten in der Halsgegend auf, doch sind auch andere Lokalisationen (Krause, Jenney) beschrieben.

Vollständig fieber- und schmerzlos beginnt ein diffuser Entzündungsprozess, der zu einer mit hervorragenden derben Rändern versehenen bretharten Infiltration führt, deren grosse Ähnlichkeit mit dem Bilde des „Cancer en cuirasse“ bereits Réclus betonte. Oft vergehen Wochen, bis sich an umschriebenen Stellen Ödem bemerklich macht, dann tritt Fluktuation ein und bei der Inzision zeigen sich dann ein oder einzelne Eiterherde innerhalb eines schwieligen knorpelhaften Gewebes, das auf dem Durchschnitt knirscht und eine blutleere glatte grauweiße Schnittfläche erkennen lässt. Oft erst, nachdem mehrmals Spaltungen notwendig geworden, geht der Prozess definitiv in Heilung über. Abgesehen von dem falsch gedeuteten Fall Langs (s. u.) starb unter den acht Fällen nur einer (Réclus) an Glottisödem.

Die Ätiologie dieses eigenartigen Prozesses ist noch nicht klar, zumal, da sich in dem vorhandenen Eiter wie in der serösen Gewebsflüssigkeit nur sehr wenige Mikroorganismen vorfinden. Es wurden sowohl Streptokokken (Lang, Kusnetzoff, Réclus), Diplokokken und diphtherieähnliche Bazillen (Réclus), Staphylokokken (Regnier) oder staphylokokkenähnliche Kokken (Krause machte damit positive Impfversuche an Meerschweinchen) beobachtet, in anderen Fällen wurden ganz verschiedenartige Mikroorganismen (Monod), Aktinomyces- und proteusähnliche (Poncet, Kusnetzoff) Bakterien vorgefunden.

Da die bakteriologischen Befunde ganz verschiedene sind, so ist die Ätiologie dieses chronischen Entzündungsprozesses sicher keine einheitliche, und es erscheint die Annahme Krauses sehr plausibel, dass es sich um eine Infektion mit ganz verschiedenartigen pyogenen Bakterien handeln dürfte, die ihre Giftigkeit eingebüsst haben, langsam und wenig intensiv wirken und daher keine akute eitrige Einschmelzung bedingen, sondern eine diffuse entzündliche Infiltration vielleicht mit hochgradiger chronischer Lymphangitis.

Diese Anschauung will nun eine Arbeit Langs in Frage stellen; derselbe fand nämlich bei der histologischen Untersuchung eines angeblichen Falles von Holzphlegmone das typische Bild des Cancroids, das zu einer ganz ungewöhnlichen diffusen Infiltration der Haut und der darunter gelegenen Weichteile geführt hatte und verallgemeinert diese Beobachtung in ganz unberechtigter Weise. Ref. (140) hat demgegenüber an der Hand einer eigenen Beobachtung die entzündliche Natur der sog. Holzphlegmone aufs neue betont und die Infektion durch abgeschwächte pyogene Mikroorganismen von den Tonsillen aus als das wahrscheinlichste bezeichnet; für letztere Annahme sprechen auch entschieden die Fälle von Réclus (Beob. V) und Kusnetzoff.

Da wir unter pathologischer Organisation die zur Fortschaffung abgestorbenen oder fremden Materials, sowie zur Narbenbildung führenden Vorgänge verstehen [Lubarsch (117)], so müssen im Anschluss an die oben geschilderten Fremdkörpereinheilungen auch die von Ossipow (164) veröffentlichten Studien über die histologischen

Veränderungen im Spätstadium der Muskeltrichinose (beim Menschen) Erwähnung finden; bei denselben handelt es sich gleichfalls um Organisationsvorgänge und zwar von Seite des umgebenden Muskel- und Bindegewebes gegenüber besondersartigen Fremdkörpern, nämlich den abgestorbenen teils unverkalkten, teils verkalkten Trichinen. Diese Vorgänge, die von früheren Autoren bereits ab und zu berührt worden waren, hat Ossipow neuerdings eingehend studiert und dabei folgendes festgestellt: Zunächst wandern infolge eines von dem zerfallenden Tier ausgehenden chemotaktischen Reizes freie Fibroblasten in die Kapsel ein, um jedoch dort zugrunde zu gehen; dann erst findet eine knospenartige Einwucherung des umgebenden Bindegewebes (d. h. der um die Kapsel gebildeten Reaktionshülle) unter Gefäßneubildung in das Innere der Kapseln hinein statt. Auch im Fall der Verkalkung des Parasiten dringt gefäßhaltiges Bindegewebe unter Zerstörung der Kapsel in das Innere ein. In beiden Fällen entstehen durch diese den Parasiten völlig substituierenden Prozesse umschriebene Bindegewebsverdichtungen in Form von Knötchen und Strängen, während daneben noch Zeichen von Muskelregeneration zu beobachten sind. Dass derartige Organisationsprozesse bei Muskeltrichinose auch in klinischer Beziehung von Bedeutung sein können, beweist die Beobachtung Curschmanns (45) über schwierige Entartung der Oberarmmuskeln; doch sind dieselben sicher ein sehr selten zu beobachtendes Vorkommnis.

Des weiteren sind pathologische Organisationsprozesse hervorzuheben, die gewissermassen Heilungsprozesse und deshalb von ganz besonderem Interesse sind, da sie sich auf Geschwülste beziehen, d. h. also auf ein ebenfalls in gewissem Sinn für den Organismus fremdartiges Material.

Zunächst hat Ref. (141) auf die Organisationsvorgänge hingewiesen, die sich an kavernösen Leberangiomen gelegentlich vorfinden und die zu einer unter Umständen totalen Verödung derselben führen können, so dass sich fibromartige Knoten in der Leber finden, deren wahre Natur erst die Färbung auf elastische Fasern aufzudecken vermag; Brüchanow (30) und Schmieden (200) haben auf diese Umbildungen gelegentlich ebenfalls aufmerksam gemacht.

Die in Folgendem kurz zu schildernden Untersuchungen beanspruchen nun aber vom allgemeinen pathologischen Standpunkt aus eine ganz besondere Bedeutung um deswillen, weil sie zeigen, welche Wachstumsintensität dem Granulationsgewebe selbst gegenüber epithelialen Neubildungen und deren Zellelementen innewohnt.

So beschäftigten sich Schüler Orths mit sehr eigenartigen Organisationsprozessen in Hautepitheliomen, die mit

grösster Wahrscheinlichkeit als Heilungsvorgänge¹⁾ zu deuten sind. Hatten schon eine Reihe früherer Autoren, wie C. Mayer, Kaufmann, Kraus, Franke, Goldmann, Ruge, König, Krückmann, Brosch, Klebs, Ribbert und neuerdings Petersen (167a), Andry (6) u. a. das Vorkommen von Riesenzellen in epithelialen Neubildungen beschrieben, wobei dieselben als Fremdkörperriesenzellen gegenüber den Epithelperlen betrachtet wurden, so bringen nunmehr die Untersuchungen von Denecke (47), ganz besonders aber diejenigen von Becher (15) und Schwarz (205) Mitteilungen über weitergehende bindegewebige Organisationsvorgänge, die mit der Bildung von Riesenzellen an der Peripherie der Krebszellen beginnen und mit einem völligen Ersatz der Krebszellennester durch Bindegewebe endigen können. Was das Auftreten der Riesenzellen dabei überhaupt betrifft, so hat Manasse darauf hingewiesen, dass bei der physiologischen Epithelverhornung nie eine Riesenzellenbildung einträte, sondern nur, wenn die Epithelien von der Körperoberfläche nach dem Gewebsinnern verlagert seien; Becher und Schwarz haben diesen Satz dahin erweitert, dass nicht nur nekrotische oder nekrobiotische Gewebselemente (wie hier verhornende und ev. verkalkte Cancroidperlen) in diesem Sinne als Fremdkörper wirken können, sondern dass auch echtes Gewebe, an anderer als physiologischer Stelle vorkommend, (z. B. Krebszellennester ohne Verhornung) oder aber Gewebe, das zwar aus einem echten Körpergewebe abstammt, sich aber sonst im Organismus nicht vorfindet, unter Umständen eine Reizwirkung ähnlich einem Fremdkörper ausüben könne. Was die Herkunft dieser Riesenzellen anbelangt, so unterscheiden die Autoren (Becher, Petersen, Schwarz) bindegewebige und epitheliale, Petersen auch muskuläre, Franke (61) neben bindegewebigen noch leukocytaire; dieselben besitzen amöboide und phagocytaire Eigenschaften. Während sich die amöboide Eigenschaft durch die verschiedene Lagerung gegenüber den verhornten Massen und dem Bindegewebe erklären soll, zeigt sich ihr phagocytärer Charakter in der Aufnahme kleiner Hornschüppchen und kleinster Kalkkörnchen als Reste verhornter ev. verkalkter Krebszellen in den Zelleib; auch die Fähigkeit extracellulärer Verdauung erscheint Schwarz wahrscheinlich. Hatte Becher die Tätigkeit der Riesenzellen bei diesem eigenartigen Organisationsprozess an erste Stelle gesetzt, so konnte Schwarz nun weiter nachweisen, dass auch ohne die vorbereitende Funktion der Riesenzellen lediglich durch Auftreten von Granulationszellen mit nachfolgender Bindegewebsentwicklung die Entfernung bzw. Substitution der verhornten Zellnester erfolgen kann.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Borrmann (Deutsche med. Wochenschrift 1904. Nr. 35) hält diese Auffassung für nicht richtig.

Folgen wir der Schilderung von Schwarz, so werden zunächst die verhornten Krebszellnester durch die phagocytaire Tätigkeit der Riesenzellen mit kleinen Spalten durchsetzt, indem letztere, ihre Protoplasmafortsätze zwischen die Hornmassen erstreckend, die einzelnen verhornten Zellverbände auseinandersprengen; alsdann wird ihre Tätigkeit fortgesetzt von den Zellen des Granulationsgewebes, welches einige Vorläufer in die von den Riesenzellen geschaffenen Spalten schickt, schliesslich mit massenhaften Zellen unter Gefässneubildung zwischen die verhornten Epithelien eindringt und dieselben auseinandertreibt; an Stelle des Granulationsgewebes tritt schliesslich fertiges Bindegewebe. Dass das Granulationsgewebe einen stark resorbierenden Einfluss hat, zeigt sich darin, dass in ihm die Hornmassenreste noch grösser zu beobachten sind, als innerhalb des folgenden jungen Bindegewebes; dies muss um so mehr der Fall sein, als ja auch die geschilderten Organisationsvorgänge ohne die vorhergehende „Pionierarbeit“ der Riesenzellen allein durch das Granulationsgewebe besorgt werden können; indessen, wo wir Riesenzellen finden, sehen wir den Organisationsprozess in der Reihenfolge: Hornmassen — Riesenzellen — Granulationsgewebe — Bindegewebe vor sich gehen (Schwarz).

Über die Lokalisation dieser von ihm beobachteten Organisationsprozesse bemerkt Schwarz, dass sie mehr die älteren Partien des Cancroids betreffen; konnte Becher, der seinerzeit den Prozess erst in seinen Anfangsstadien zu beobachten Gelegenheit hatte, diesen partiellen, spontanen Heilungen des Krebses in seinen Fällen eine klinische Bedeutung im allgemeinen nicht zusprechen, so betonte er doch schon, dass auf diesem Weg möglicherweise unter besonders günstigen Bedingungen eine klinische Heilung eintreten könne, und auch Schwarz meint in seinem Fall die Prognose für den chirurgischen Eingriff als im allgemeinen günstig stellen zu müssen.

Wenn auch nicht anzunehmen ist, dass durch diese von Becher und Schwarz geschilderten Organisationsvorgänge völlige spontane Ausheilungen erzielt werden können, so beanspruchen diese Prozesse nach des Ref. Anschauung trotzdem nicht nur pathologisches, sondern auch klinisches Interesse, da es sich möglicherweise hier um Fälle handelt, die auch klinisch die Neigung haben, stationär zu bleiben und die Lymphdrüsen nicht in Mitleidenschaft zu ziehen.

Die Frage, welche Momente diesen Organisationsprozess eventuell veranlassen oder begünstigen könnten, beantwortet Becher auf Grund seiner Fälle dahin, dass sie durch die der Carcinomentwicklung vorausgehenden langdauernden entzündlichen Prozesse, sowie durch das den Cancroiden eigentümliche, langsame Wachstum bedingt sein könnten, das seinerseits noch durch Lokalisation der Geschwülste wie durch be-

gleitende (von Becher konstatierte) endarteriitische Veränderungen eine Steigerung erfahren kann. Übrigens hatte ein anderer Schüler Orths, Denecke, bereits früher (1893) ähnliche Resorptions- und Organisationsprozesse bei einem verkalkten Epitheliom beobachtet, auch waren schon von Franke (61) 1887 in einem entarteten Atherom Durchwachungen und Organisationsvorgänge der Hornmasse durch Bindegewebe mit Zersprengung der Hornperlen beschrieben worden.

Während Petersens (167a) Nachuntersuchungen zahlreicher Karzinome auf Grund der Becherschen Arbeit zwar das häufige Vorhandensein von Fremdkörperriesenzellen, aber keine derartigen Organisationsprozesse konstatieren konnten, hat Borst (26a) an einem Fall von Krebs die Beobachtungen Bechers bestätigen können, und auch Ref. hat bei einem länger bestehenden Fall von Unterlippenkrebs ganz analoge Verhältnisse wie Becher und Schwarz beobachtet.

Diesen Untersuchungen schliesst sich die gleichfalls sehr interessante Arbeit M. B. Schmidts (199) an „Über die Verbreitungswege der Karzinome etc.“. Wie oben nachgewiesen werden konnte, dass in epithelialen Hauttumoren die epithelialen Zapfen und Nester von seiten des umgebenden Bindegewebes substituiert werden können, so hat Schmidt gezeigt, dass auch innerhalb von Gefässen eine durch bindegewebige Organisation bewirkte Abkapselung oder Vernichtung verschleppter Krebszellen stattfinden kann. Schmidts Untersuchungen, die für die Onkologie bzw. für die Frage der Metastasierung von hervorragender Bedeutung sind, haben gezeigt, dass bei Karzinomen von Unterleibsorganen ungeahnt häufig (auf dem Wege des Ductus thoracicus) Einschwemmungen von Krebszellen in die kleinen Lungenarterienästen stattfinden; während nur ein kleiner Teil dieser Keime zu metastatischen Geschwülsten wird, oder durch die Arterienwand hindurchwachsend in die perivaskulären Lymphbahnen einbricht, werden die meisten eingeschwemmten Elemente intravaskulär durch bindegewebige Organisation entweder einfach abgekapselt und so trotz ihrer Proliferationsfähigkeit unschädlich gemacht, oder sie werden durch die Organisation direkt vernichtet; ein anderer Teil freilich wächst durch den umhüllenden, bindegewebigen Thrombus hindurch vorwärts durch die Kapillaren in kleine Lungenvenen ein, von wo aus durch Losspülen einzelner Teile eine Metastasierung im grossen Kreislauf eintreten kann; alles dies kann, wie Schmidt nachgewiesen hat, geschehen, ohne dass die Lungen makroskopisch verändert erscheinen.

Wie sich die erwähnten Organisationsprozesse des näheren abspielen, ist für uns hier von besonderem Interesse: Im ersten Stadium finden sich die bereits auf ihrem Weg durch den Ductus thoracicus mit

einer körnig hyalinen geronnenen Hülle umkleideten Krebszellenkomplexe innerhalb der kleinen Arterien, teils freiliegend, teils obturierend; einmal fixiert, können sie am gleichen Ort weiterwachsen durch sekundäre meist bunte körnig-leukocytäre oder erythrocytäre Abscheidungen. Wenn auch hierbei noch in manchen Fällen ein weiteres Wachstum der Krebszellen stattfinden kann (Mitosen!), so finden sich doch im allgemeinen in diesen frischen Thromben die zelligen Einschlüsse bei weitem umfänglicher und zahlreicher als in den organisierten, was auf ein Zugrundegehen derselben im Verlauf des Organisationsprozesses schliessen lässt; deshalb finden sich auch in den frischen Thromben recht häufig regressive Metamorphosen der Krebszellen sowie gleichzeitige Ansammlung von kleinen Rundzellen mit stark gelappten oft zersprengten Kernen (chemotaktischer Einfluss der absterbenden Krebszellen). Eine direkte Implantation nackter Krebszellen in die Arterienintima mit Endothelwucherungen (Borst [23, 26a]) hat Schmidt nie beobachtet.

Das zweite Stadium sind fibröse Thromben mit eingeschlossenen Krebszellen, die nachweislich durch Organisation aus den beschriebenen körnig-hyalinen Thromben hervorgegangen sind; grossenteils sind sie völlig obturierend, teils aber auch wandständig, wobei ihre Oberfläche von Endothel überkleidet ist, während der bindegewebige Stock direkt in die bindegewebige Intima übergeht. Je nach ihrer Grösse und der Entwicklung der Organisation ragen sie bald als steile Hügel ins Lumen vor, bald bilden sie nur sanft ansteigende Polster, ähnlich einer einfachen Intimaverdickung, innerhalb welcher alsdann die Krebszellen in wechselnder Zahl und Anordnung (z. B. bei Zylinderepithelkrebsen in Drüsenschlauchform) gelegen sind. Dass mit dem Altern der Thromben zweifellos ein Untergang der Krebszellen verbunden ist, zeigt der Vergleich zwischen frischen Emboli und den fibrösen Thromben; ob freilich in fertig organisierten Thromben noch ein Schwund der epithelialen Nester stattfindet, lässt Schmidt unentschieden. Sicher ist, dass das Erhaltenbleiben oder Zugrundegehen der Krebszellen im Thrombus nicht davon abhängt, ob derselbe obturierend oder wandständig, und wie derselbe vaskularisiert ist.

Nun findet Schmidt bei seinen Untersuchungen endlich in grösserer und geringerer Zahl auch rein fibröse Thromben, welche ganz frei von krebsigen Einschlüssen sind, während daneben unter Umständen noch frische krebszellenhaltige und ebensolche in Organisation begriffene nachgewiesen werden; er zweifelt deshalb nicht, dass auch die ersteren auf ursprüngliche Krebszellenembolien zurückgeführt werden dürfen, wobei die lebenskräftig eingeschwemmten Krebszellen durch die bindegewebige Organisation völlig zugrunde gegangen sind, während an

den jüngeren embolischen Nachschüben der Organisationsprozess teilweise erst im Beginne zu beobachten ist.

Endlich hat auch das Studium der bindegewebigen Organisationsprozesse im Bereich des Respirationstraktus, das von jeher in gleichem Masse klinisches wie anatomisches Interesse in Anspruch nahm, in den letzten Jahren durch eine Reihe einschlägiger Arbeiten in verschiedener Hinsicht wesentliche Förderung erfahren.

Gehen wir von den bindegewebigen Organisationsprozessen bei der sogen. Pneumonia fibrosa chronica, der indurierenden Pneumonie, aus, so sei zunächst kurz darauf hingewiesen, dass seit den Arbeiten Kohns, Ribberts, Aldingers u. a. die Anschauungen fast aller Autoren über die Herkunft des organisierenden Bindegewebes jetzt dahin gehen, dasselbe von dem präformierten Bindegewebe der Bronchial- oder Alveolarwandungen abzuleiten, wenn auch Cornil und René Marie (44) noch immer (wie Heschl, Lindemann u. a.) die desquamierten Alveolarepithelien und Aufrecht (7) die Exsudatleukocyten als die Matrix der auftretenden Bindegewebszellen betrachtet. Indessen sei nicht unerwähnt, dass neuerdings Vogel (223) in seinen histologischen Untersuchungen über die Pneum. fib. chron. das Auftreten von Plasmazellen (also nach Marchand hämatogener Elemente) innerhalb der Wand und im Inhalt der Alveolen, bei den späteren Stadien auch im Innern der Bindegewebspfröpfe betont; da Vogel und mit ihm Marchand die Möglichkeit der späteren Umwandlung derselben in Bindegewebszellen nicht als ausgeschlossen betrachten, so kommen sie der Auffassung Aufrechts schon wesentlich näher.

Anerkanntermassen spielen nach den neueren Forschungen die bindegewebigen Organisationsprozesse bei den Erkrankungen des Respirationsapparates eine bisher ungeahnt grosse Rolle. Schon lange war durch die Arbeiten von Buhl, Jürgensen, Fränkel, Trojé, Marchand mit seinen Schülern, Weichselbaum, Kundrat, Pfeiffer u. a. m. nachgewiesen worden, dass sich diese Vorgänge nicht nur als Ausgang der croupösen Pneumonie, wozu Sello (207) neuerdings klinische Beiträge bringt, vorfinden; bei Aspirations- und Influenzapneumonien, in der Umgebung von Infarkten, Abszessen und Gangränherden der Lungen, bei den verschiedensten Formen tuberkulöser Prozesse daselbst u. s. f. waren bindegewebige Organisationsvorgänge im Lungengewebe gefunden worden. Vogel (223) und Hart (75) wiesen darauf hin, dass dieselben bei Lobulärpneumonien, nach Hart speziell bei Masern und Keuchhustenpneumonien zu beobachten seien, worauf bereits früher Jürgensen und Fränkel auf-

merksam gemacht hatten; endlich aber hat Mac Callum (119) auch in einem Fall von menschlichem Rotz ausgedehnte bindegewebige Organisationsprozesse in den Lungen beobachtet. Recht interessant ist in einer Arbeit Galdis (64), Marchands Schüler, eine Beobachtung von einer (nicht tuberkulösen!) letal verlaufenen lobulären Desquamativpneumonie mit sekundärer bindegewebiger Organisation der befallenen Abschnitte; dieselbe rückt die Mitteilung Buhls vom Jahre 1873 (6. Brief), der die Desquamativpneumonie als Vorstadium der indurierenden Pneumonie betrachtet, in ein neues Licht; scheint es doch nicht ausgeschlossen, dass seiner Bemerkung ähnliche Beobachtungen wie die Galdis zugrunde lagen. In Galdis Fall handelt es sich um einen 23jährigen Notenstecher, bei dem vielleicht Berufsschädigungen die Erkrankung verursacht hatten, ähnlich wie in den gleich zu erwähnenden Fällen von Lange und Fränkel.

Ehe wir auf dieselben übergehen, müssen wir uns noch kurz der Frage nach der Ableitungsstelle des jungen gefässhaltigen Organisationsgewebes bei der indurierenden Pneumonie zuwenden, da in diesem Punkt die Anschauungen bis jetzt noch auseinander gingen.

Während noch Kohn das organisierende Bindegewebe aus den interlobulären und subpleuralen Septen abgeleitet hatte, war von A. Fränkel (56), Marchand und seiner Schule u. a. die Alveolarwand als Matrix des gefässhaltigen Organisationsgewebes aufgefasst worden, das dann nach oben und unten sich ausbreitend zu sekundärer Verwachsung mit der Bronchialwandung führen könne. Ribbert, Herbig, später Aldinger u. a. hatten demgegenüber beobachtet, dass dasselbe aus der des Epithelüberzugs beraubten Bronchialwand entstamme und von da dem Fibrinausguss folgend in die zugehörigen Alveolen herabsteige, durch die Kohnschen Porenkanäle von einer Alveole zur anderen fortschreitend; Fränkel dagegen hatte beide Entstehungsweisen vorgefunden. Nachdem Borrmann (21) und besonders v. Kahlde (99), ebenso später Vogel demgegenüber die alleinige Abstammung aus der Alveolarwand nachdrücklichst vertreten hatten, trat nunmehr 1899 Ribbert (182) nochmals mit Untersuchungen an diese Frage heran, und zwar mit dem Resultat, dass nunmehr eine Verständigung der bei den Anschauungen angebahnt scheint. Auf Grund seiner Befunde an frischen im Beginn der Organisation stehenden Fällen hält Ribbert für die Mehrzahl der Fälle entschieden an der bronchiogenen Herkunft des Organisationsgewebes fest, rektifiziert und ergänzt aber seine früheren Ansichten dahin, dass in geringerem Grade die meist auch von Fibrin freien Bronchien, weitaus häufiger die Bronchiolen der Ausgangsort seien und zwar meist die Stellen, wo einem Bronchiolus benachbart ein Pulmonalarterienast sich vorfinde, wo also schon an und für sich ein

starkes Bindegewebslager vorhanden sei. Dass in späteren Stadien eine sekundäre Vereinigung des die Alveolen durchsetzenden Bindegewebes mit der Alveolarwandung, wie sie früher auch Marchand angenommen hatte, eintreten kann, hält Ribbert für zweifellos; er gibt auch angesichts der Arbeiten von Borrmann, v. Kahliden und der Schule Marchands zu, es könne selbstredend, wenn das fibrinöse Exsudat die Alveolen völlig ausfülle (was freilich durchaus nicht immer der Fall sei), überall von der Alveolarwand her zu einem Einwachsen von Gefäßen kommen; doch könnten die letzteren nur dann von einsprossenden Bindegewebszellen begleitet sein (Borrmann, v. Kahliden, Vogel), wenn sich mit den Indurationsprozessen interstitielle Entzündung kombiniert, die durch Wucherung des peribronchialen, subpleuralen und interlobulären Bindegewebes zur Verdickung der Alveolarwandung führen könne; denn letzterer mangelten unter normalen Verhältnissen bindegewebige Elemente. Beim Fehlen dieser interstitiellen Entzündungsprozesse ist jedoch nach Ribberts neuen Untersuchungen die alleinige Entstehung des Organisationsgewebes aus dem bindegewebigen Teil der Bronchialwandung zweifellos, ebenso das Herabsteigen in die zugehörigen Alveolarbezirke; dann ist auch das Hindurchziehen der feinen Bindegewebszellen durch die Kohnschen Porenkanälchen — besonders in Serienschnitten — unverkennbar und mit etwa in der Alveolarwand fassenden Zellausläufern nicht zu verwechseln, ebenso wie in Injektionspräparaten das gleichzeitige Durchtreten von begleitenden Kapillaren quer durch die Alveolarwand ausserordentlich klar ist.

Wie früher schon A. Fränkel (56) gibt also neuerdings Ribbert auch die Möglichkeit eines doppelten Ursprungs des organisierenden Bindegewebes zu, wenngleich er die Häufigkeit der bronchiogenen Abstammung besonders in den reinen und nicht durch interstitielle Entzündung komplizierten Fällen der indurierenden Pneumonie ausdrücklich hervorhebt.

Angesichts der neuen Beobachtungen von Lange (112), A. Fränkel (57, 58, 59), Galdi (64) und Hart scheint die Berechtigung, den bindegewebigen Teilen der Bronchialwand eine exzessive Wucherungsfähigkeit zuzusprechen, nunmehr voll erwiesen. Haben doch die genannten Beobachtungen gezeigt, dass organisierende und obturierende Wandwucherungen nach Epithelverlust auch selbständig in den kleinen Bronchien und Bronchiolen mit oder ohne sekundäre Einbeziehung des zugehörigen Infundibularbezirks vorkommen können. So beschreibt zuerst Lange aus dem Dresdener Pathol. Institut als Bronchitis und Bronchiolitis obliterans zwei Fälle von diffuser organisierender Bindegewebswucherung in den kleinen Bronchien und Bronchiolen, die klinisch unter den Erscheinungen der Miliartuberkulose ad exitum gekommen waren und

auch bei der Autopsie den gleichen Eindruck erwecken konnten. Der I. Fall in 10 Tagen tödlich verlaufend, zeigte die Veränderungen in grösserer Ausdehnung und frischer, während der II. Fall über Wochen sich hinziehend bei der Autopsie die Erkrankung mehr herdweise und dabei in weiterer Entwicklung begriffen erkennen liess. Mikroskopisch finden sich in beiden Fällen von den Wandungen grösserer und kleinerer Bronchien ausgehende organisierende Bindegewebswucherungen, die sich im Fall I nach oben und unten fortziehend das Lumen bis zur Obliteration anfüllten, während sie sich im II. Fall bereits in die zugehörigen Alveolarbezirke herab erstreckten und dort das typische Bild der chronischen indurierenden Pneumonie boten.

Waren diese von Lange berichteten Fälle noch unklar hinsichtlich ihrer Ätiologie, so konnte A. Fränkel in einer ganz analogen Beobachtung bei einem 26jährigen Gelbgiesser die Einatmung von Dämpfen salpetriger Säure als Ursache der rapid verlaufenden Erkrankung nachweisen; während Lange mikroskopisch neben katarrhalisch desquamativer auch fibrinöse Exsudation in den Bronchien konstatiert hatte, so beherrschte in Fränkels Beobachtung die massenhafte Epitheldesquamation das mikroskopische Bild. Bald konnte Fränkel (59) im Berliner Verein für innere Medizin weitere Mitteilungen über analoge Fälle machen, so bei einem mit der Herstellung von Rabitzwänden beschäftigten jungen Individuum, ferner nach Einatmung schädlicher Gase (ohne Sektionsbefund) und bei einem vierten Fall eines ebenfalls jugendlichen Individuums, der bei der Bereitung von Chlorkalk unter den gleichen schweren klinischen Erscheinungen erkrankte, aber unter Sauerstoffinhalation genas (? Ref.). Vielleicht weist eine Diskussionsbemerkung von Brat an gleicher Stelle mit Recht darauf hin, dass ähnliche Beobachtungen doch schon des öfteren gemacht, aber bei der Autopsie nicht als solche diagnostiziert wurden, da die Veränderungen oft makroskopisch nur bei grösster Aufmerksamkeit zu erkennen sind. In den oben schon berührten Fall Galdis (64) hält es Marchand für wahrscheinlich, dass Bleistaub das schädigende Agens bildete. Während in Langes und Fränkels Fällen sich die Organisationsprozesse absolut eindeutig zuerst und wesentlich in den Bronchien lokalisierten, finden sich die katarrhalisch desquamativen Prozesse, die Fibrin und Leukocyten fast völlig vermissen liessen, nach der Schilderung Galdis dort grossenteils in den Alveolen; dementsprechend lässt Galdi auch das organisierende Bindegewebe aus der Alveolarwand entspringen und erst sekundär in die Bronchien hineinwachsen.

Zusammengehalten mit diesen Beobachtungen erscheinen nun auch die Untersuchungsergebnisse Harts bei Masern- und Keuchhustenpneumo-

nien wohl erklärlich. Es fanden sich dort neben einfacher katarrhalisch-eitriger Bronchitis und Peribronchitis nekrotisierende Bronchitis und Bronchiolitis von seltener Intensität, und ausgehend von den epithellosen Stellen der Bronchialwand werden pilz- und pfropfartige bindegewebige Wucherungen bis zur völligen Obliteration des Lumens beobachtet, wobei sich stets an den Einbruchsstellen die elastischen Elemente der Bronchialwand als defekt erwiesen. Des weiteren berichtet Hart (l. cit. S. 118) über einen Fall, in dem sich innerhalb eines ganzen Unterlappens die oben erwähnten intrabronchialen Organisationsvorgänge gleichfalls vorfanden, während zugleich ausgedehnte pneumonisch-indurierende Prozesse in den Alveolen vorgefunden wurden, die freilich angeblich nirgends mit den ersteren in direktem Zusammenhang gestanden haben sollen (? Ref.). Da die Quelle des intraalveolären Bindegewebes in die entzündlich verdickten Septen verlegt wird, während die intrabronchialen Granulationsmassen natürlich der Bronchialwand entstammen, so hätten wir mithin auch hier einen doppelten Ursprung des organisierenden Gewebes anzunehmen. Dass es sich übrigens in dem letzteren Falle um Kollaps mit sekundär indurierenden lobulären Pneumonien gehandelt hat, ist zweifellos; es sind das Prozesse, die ja bereits von Jürgensen, Fränkel u. a. auch bei Kindern beschrieben waren.

Hart stellt völlig mit Recht die von ihm beobachteten intrabronchialen Organisationsvorgänge den Beobachtungen Langes und Fränkels an die Seite. Hinsichtlich der Ursachen für die hochgradigen bindegewebigen Wandwucherungen möchte es Ref. doch scheinen, als ob Hart in seiner eigenen, Langes, Fränkels und Galdis Beobachtung die Bedeutung des einfachen Epitheldefekts überschätzt; viel eher dürfte abgesehen von den primär einwirkenden bakteriellen oder chemischen Schädlichkeiten in den für Harts und Langes Fälle bewiesenen tiefen Destruktionen der Bronchialwand und besonders ihrer elastischen Elemente die Ursache der Bindegewebswucherung zu erblicken sein, ebenso wie auch in dem Liegenbleiben des Sekretpfropfes und der steten Neubildung des Sekretes ein Reiz von nicht geringer Bedeutung gegeben ist.

3. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes.

Von

C. Sternberg, Wien.

Mit 10 Tafeln.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	362
A. Normale und pathologische Morphologie des Blutes	363
Literatur	363
I. Rote Blutkörperchen	366
1. Entkernung der Erythroblasten	366
2. Normo- und Megaloblasten	367
3. Polychromatophilie	368
4. Körnige Degeneration	369
II. Weisse Blutkörperchen	370
1. Die verschiedenen Arten von Leukocyten im normalen und pathologischen Blut	370
2. Morphologische Unterschiede zwischen den einzelnen Leukocytenarten	379
III. Histogenese der Blutkörperchen	386
1. Embryonale Entwicklung des Blutes	387
2. Entwicklung der Blutkörperchen im extrauterinen Leben	390
B. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates. 402	
Einleitung (Zusammengehörigkeit des lymphatisch-hämatopoëtischen Apparates; Status lymphaticus)	402
I. Lokal begrenzte, homologe (lymphatische) Gewebszunahmen	405
1. Leukämie	405
Literatur	405
a) Einleitung (Einteilung der Leukämie)	407
b) Gemischtzellige Leukämie	409
Blutbefund	409
Pathologische Anatomie und Histologie	412
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	415

	Seite
c) Lymphatische Leukämie	422
Einleitung (akute Leukämie)	422
Blutbefund	425
Pathologische Anatomie und Histologie	426
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	428
d) Histogenese und Ätiologie der Leukämie	430
2. Pseudoleukämie	441
Literatur	441
Einleitung	441
Blutbefund	442
Pathologische Anatomie und Histologie	443
Variationen und Komplikationen des typischen Befundes	443
Histogenese und Ätiologie	446
3. Myelom	449
Literatur	449
Einleitung	449
Blutbefund	450
Pathologische Anatomie	451
Pathologische Histologie	452
Histogenese und Ätiologie	453
II. Auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen	456
1. Leukosarkomatose	456
Literatur	456
Einleitung	456
Blutbefund	459
Pathologische Anatomie und Histologie	460
Variationen und Komplikationen	462
Histogenese und Ätiologie	463
Anhang: Chlorom	470
2. Lymphosarkomatose	481
Literatur	481
Einleitung	481
Pathologische Anatomie	482
Pathologische Histologie	487
Blutbefund	488
Histogenese und Ätiologie	489
III. Anhang	491
1. Leukanämie	491
2. Anaemia pseudoleucaemica infantum	496
3. Anaemia splenica	499
4. Achroocytose der Tränen- und Speicheldrüsen	500
5. Eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuber- kulose des lymphatischen Apparates	502
Literatur	502
Einleitung	503
Pathologische Anatomie	503
Pathologische Histologie und Blutbefund	504
Histogenese und Ätiologie	508
Anhang: Chronisches Rückfallsfieber	512
C. System der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates	512
Tafelerklärung	517

Einleitung.

Die Systemerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates haben in neuerer Zeit durch genaue Blutuntersuchungen, vor allem aber durch eingehende anatomisch-histologische Untersuchung der Organveränderungen eine schärfere Umgrenzung und Klarstellung erfahren, als es bis dahin der Fall war. Insbesondere ermöglichte das Studium der feineren histologischen Veränderungen, der Nachweis der verschiedenen Leukocytenarten innerhalb der Organe im Schnittpräparate ein tieferes Eindringen in die Histogenese und das Wesen der verschiedenen Primärerkrankungen des lymphatisch-hämatopoetischen Organ-systems und damit die Aufstellung einzelner durch den Blut- und Organbefund gut charakterisierter Krankheitsbilder. Die auf diesem Wege gewonnenen Kenntnisse sollen in folgendem eine zusammenhängende Darstellung finden, welche dementsprechend in der Anordnung des Materiales und in der Gruppierung der verschiedenen Krankheitsbilder in mancher Beziehung von der bisherigen Gepflogenheit abweicht.

Ein genaueres Verständnis der hier in Betracht kommenden Erkrankungen ist aber nur unter voller Berücksichtigung der normalen und pathologischen Histologie des Blutes möglich, weshalb eine Besprechung derselben der Darstellung der einzelnen Krankheitsformen vorausgeschickt wurde. Soweit es sich hierbei um allgemein bekannte Tatsachen handelt oder soweit die einschlägigen Fragen bereits in anderen Aufsätzen in diesen Ergebnissen besprochen wurden, glaubten wir uns kurz fassen zu dürfen und sei hiermit auf die betreffenden Aufsätze verwiesen. So sollen aus der Pathologie der roten Blutkörperchen nur jene Fragen Gegenstand der Darstellung sein, die heute noch in Diskussion stehen; bezüglich der Blutplättchen sei auf die umfassende Arbeit Schwalbes im vorigen Band dieser Ergebnisse (VIII/I 1902. p. 150) verwiesen. Bei Besprechung der Systemerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates konnte eine Reihe von Fragen kürzer behandelt werden, die bereits in den Aufsätzen von Paltauf und von Loewit (diese Ergebnisse Bd. III, 1896. p. 652 und Bd. VII, 1900/01. p. 36) entsprechende Würdigung fanden.

Zur Erläuterung der oft sehr komplizierten hämatologischen und histologischen Befunde schien es geboten, dem Text mehrere, zum Teil farbige Abbildungen beizugeben. Dieselben sind durchwegs nach eigenen Präparaten von dem Zeichner Herrn Bruno Keilitz möglichst naturgetreu ausgeführt; es sei hierbei bemerkt, dass sämtliche Bilder (auch die der Blutausrüche) wirkliche Gesichtsfelder wiedergeben und nicht, wie es meist geschieht, durch Kombination mehrerer Gesichtsfelder gewonnen sind.

Was die den einzelnen Kapiteln beigegebenen Literaturverzeichnisse anlangt, so sind in denselben vornehmlich jene Arbeiten angeführt, die grössere Literaturzusammenstellungen enthalten. Da die Abhandlung von Loewit mit der Literatur des Jahres 1901 schliesst, so wurden die seither erschienenen Arbeiten etwas eingehender berücksichtigt.

A. Normale und pathologische Morphologie des Blutes.

Literatur.

1. Albrecht, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 6. Tagung in Kassel, 1903. S. 28.
2. Arneth, Die neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 54.
- 2a. Derselbe*), Zum Verhalten der neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 1097.
- 2b. Arneth*), Die neutrophilen Leukocyten bei akuten Infektionskrankheiten. Gustav Fischer, Jena 1904.
3. Arnold, Über Granulafärbung lebender und überlebender Gewebe. Virch. Archiv Bd. 159. S. 101.
4. Aschoff, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 6. Tagung in Kassel. 1903. S. 28.
- 4a. Ascoli*), Über die Entstehung der eosinophilen Leukocyten. Folia hæmatologica. 1904. S. 683.
5. Askanazy, Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 7. Tagung in Berlin. 1904. S. 58.
- 5a. Derselbe*), Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 1945.
6. Banti, Die Leukämien. Zentralbl. f. pathol. Anat. 1904. Bd. 15. S. 1.
7. Baumgarten, Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft. 6. Tagung in Kassel. 1903. S. 28.
8. Benda, Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin. Bd. 15. 1897. S. 371.
9. Bibergeil, Beitrag zur Lehre von der ätiologischen und diagnostischen Bedeutung der punktierten Erythrocyten Ehrlichs. Inaug.-Diss. Kiel 1903.
10. Bloch, Über die Bedeutung der Megaloblasten und Megalocyten. Zieglers Beitr. Bd. 34. S. 331.
11. Boellke, Über die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Virch. Arch. Bd. 176. S. 47.
12. Dominici, Considérations générales sur la structure des appareils hématopoiétiques du lapin. Comptes rendus de la soc. de biologie 1900. S. 13.
13. Derselbe, Tuberculose expérimentale. Transformation myeloide de la rate. Ibidem 1900. S. 851.
14. Derselbe, Sur la transformation myéloide. Ibidem 1900. S. 949.
15. Derselbe, Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. Arch. de méd. expér. 1900. Bd. 12. S. 733.
16. Derselbe, Sur l'histologie de la rate à l'état normal et pathologique. Arch. de méd. expér. 1901. Bd. 13. S. 1.
17. Derselbe, Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. de méd. expér. Bd. 13. 1901. S. 473.

*) Im Text nicht mehr berücksichtigt.

18. Dominici, Considérations sur la morphologie et l'origine des polynucléaires ordinaires des mammifères. Arch. de méd. expér. Bd. 14. 1902. S. 1.
19. Ebner, in Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Auflage. Bd. III. S. 768. Leipzig 1902.
20. Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. I Abteilung. Nothnagels spezielle Pathologie u. Therapie. Bd. VIII. Wien. Hölder. 1901.
21. Engel, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikroskopische Anatomie. Bd. 42. S. 217.
22. Erben, Klinische Blutuntersuchungen bei Masern, Scharlach n. Varicellen. Zeitschrift f. Heilkunde. 1904. Bd. 25. Abt. f. innere Medizin. S. 274.
23. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Berlin, O. Enslin. 1902.
24. Guyot, Le granulazioni basofile nei globuli rossi in un caso di emiglobinuria parossistica a frigore; Gazz. degli ospedali 1902. Nr. 27.
25. Hayem, Du sang et des ses altérations anatomiques. Paris, Masson, 1889.
26. Helly, Experimentaluntersuchungen über weisse Blutkörperchen und Exsudatzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 23.
- 26a. Derselbe*), Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weissen Blutkörperchen. Zieglers Beitr. Bd. 37. S. 171.
27. Hirschfeld, Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. S. 701.
28. Jolly, Sur quelques points de l'étude des globules blancs dans la leucémie. Arch. de méd. expér. Bd. 14. 1902. S. 78.
29. Klein, Über die Reaktion der Leukocyten auf die Guajak tinktur. Folia haematologica. 1904. S. 71.
30. Löwenthal, Versuche über die körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 15.
31. Löwit, Beziehungen der einzelnen Leukocytenformen untereinander; Leukocytose, Leukämie. Pseudoleukämie. Diese Ergebnisse, VII. Jahrg. 1900/1901. S. 36.
32. Marchand, Der Prozess der Wundheilung etc. Deutsche Chirurgie. XVI. Liefer.
33. Derselbe, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 1. Tagung 1898.
34. Marino, Sur la non-existence des „neutrophiles“ d'Ehrlich dans le sang de l'homme et du singe; Annales de l'institut Pasteur. 1903. S. 357.
35. May u. Grünwald, Beiträge zur Blutfärbung. Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 79. S. 468.
36. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten, Jena, Gustav Fischer. 1902.
37. Meyer, Beiträge zur Leukocytenfrage. Münchener med. Wochenschrift 1903. S. 1489.
38. Michaelis u. Wolff, Über Granula in Leukocyten. Virchows Archiv. Bd. 167. S. 151.
39. Mosse, Zur Lehre von den neutrophilen Granulationen des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 782.
40. Müller, Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Zentralblatt f. pathol. Anatomie. 1896. Bd. 7. S. 929.
41. Naegeli, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900. S. 287.
42. Derselbe, Über die Entstehung der basophil gekörnten roten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 195.
43. Neumann, Hämatologische Studien. Virchows Archiv. Bd. 143 und Bd. 174. S. 41.
44. Oppel, Unsere Kenntnis von der Entstehung der roten u. weissen Blutkörperchen Zentralbl. f. pathol. Anat. Bd. 3. 1892. S. 198. (Sammelreferat).

*) Im Text nicht berücksichtigt.

45. Pappenheim u. Israel, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virch. Archiv. Bd. 143. S. 419.
46. Pappenheim, Über die Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Virch. Arch. Bd. 145. S. 587.
47. Derselbe, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaug.-Diss. Berlin. 1895.
48. Derselbe, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Virchows Archiv. Bd. 159. S. 40.
49. Derselbe, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Urethralsekret. Virchows Archiv. Bd. 164. S. 72.
50. Pösch, Über das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei Malaria. Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1903. Bd. 42. S. 563.
51. Preisich u. Heim, Durch Färbung lebhaft differenzierte Blutplättchen. Deutsche med. Wochenschr. 1903. 588.
- 51a. Dieselben, Über die Abstammung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 178. S. 43.
- 51b. Preiss*), Hyperglobulie und Milztumor. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. Bd. 13. S. 287.
- 51c. Pröschner*), Über experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten. Virch. Arch. Bd. 179. S. 28.
- 51d. Raehlmann, Über ultramikroskopisch sichtbare Blutbestandteile. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1049.
52. Reckzeh, Über die durch das Alter der Organismen bedingten Verschiedenheiten der experimentell erzeugten Blutgiftanämien. Zeitschr. f. klinische Medizin. Bd. 54. S. 165.
53. Reitter, Ein Beitrag zum Vorkommen der punktierten Erythrocyten. Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 47.
54. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose u. verwandter Zustände des Blutes. Leipzig. F. C. W. Vogel, 1892.
55. Rosin u. Bibergeil, Über vitale Blutfärbung u. deren Ergebnis bei Erythrocyten und Blutplättchen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 197.
56. Saxer, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weissen Blutkörperchen. Anatom. Hefte. I. Abt. Bd. VI. S. 349.
57. Schmidt, Zur Frage der Entstehung der basophilen Körner in den roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 44.
58. Schneider, Beitrag zur Frage der Blutplättchengenese. Virchows Arch. Bd. 174. S. 294.
59. Schwalbe, Die Blutplättchen, insbesondere ihr Bau und ihre Genese; diese Ergebnisse 1902. VIII. Jahrg. S. 150.
60. Derselbe, Neue Versuche zur Blutplättchenbildung. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 6. Tagung in Kassel. 1903. S. 26.
61. Schur, Sitzung der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 16. XI. 1900. Wiener klin. Wochenschr. 1900. S. 1097.
62. Derselbe, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1902. Nr. 9.
63. Schwarz, Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarkes. Wien. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 42.
64. Derselbe, Morphol.-physiologische Gesellschaft in Wien. Sitzung vom 4. Februar 1902.
65. Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien. Braumüller 1898.
66. Derselbe, Ein System der Lymphomatosen. Wiener klin. Wochenschrift 1903. Nr. 39.

*) Im Text nicht mehr berücksichtigt.

- 66a. Türk, Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes Polycytämie mit Milztumor und Cyanose. Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 153.
- 66b. Derselbe*), Vorlesungen über klinische Hämatologie. I. Teil. Wien. Braumüller. 1904.
67. Voerner, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 47.
68. Weidenreich, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 6. Tagung in Kassel. 1908. S. 28.
- 68a. Weintraud*), Polyglobulie und Milztumor. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. S. 91.
69. Wlassow u. Sepp, Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphocyten des Blutes. Virchows Arch. Bd. 176. S. 185.
70. Wolff, Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. S. 385.
71. Derselbe, Über Leukocytengranulationen. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 52. S. 325 u. S. 556.
72. Wolff und Torday*), Über die experimentelle Erzeugung von Lymphocyten-exsudaten. Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 1273.
73. White, Karyokinesis in the macroblast. Contributions from the William Pepper Laboratory of Clinical Medicine. Nr. 4. Philadelphia 1908.

I. Rote Blutkörperchen.

1. Entkernung der Erythroblasten.

Die Erythrocyten des erwachsenen Menschen und Säugetieres sind normalerweise kernlose Gebilde, doch kommen beim Menschen und bei den Säugetieren in einem frühen embryonalen Stadium ausschliesslich kernhaltige rote Blutkörperchen vor, die erst allmählich kernlos werden. Über die Art und Weise, wie dies vor sich geht, bestehen noch weit auseinandergehende Meinungsverschiedenheiten; namentlich stehen hinsichtlich der Entkernung der Erythroblasten zwei entgegengesetzte Anschauungen einander gegenüber.

Rindfleisch stellte sich vor, dass die kernlosen roten Blutkörperchen aus den kernhaltigen durch Ausstossung der Kerne hervorgehen und dass der Kern selbst vermittelt des ihm anhaftenden Plasmarestes aus dem umgebenden Plasma neue Substanzen aufnehmen, sich mit Hämoglobin imbibiere und so von neuem zum Erythroblasten werde. Die gleiche Anschauung, dass die kernhaltigen roten Blutkörperchen durch Ausstossung der Kerne zu kernlosen werden, vertreten van der Stricht, Kostanecki, Engel und Howell, welche die bikonkave Form der roten Blutkörperchen durch Ausstossung der Kerne aus ihrer Mitte erklärten. Andererseits nahmen Koelliker und Neumann an, dass das Verschwinden der Kerne der Erythroblasten dadurch erfolge, dass der Kern im Inneren der Zelle durch Karyolyse oder Karyorhexis verschwinde.

Ehrlich nimmt in dieser Frage einen gewissermassen vermittelnden

*) Im Text nicht berücksichtigt.

den Standpunkt ein, indem er beide Arten der Entstehung kernloser roter Blutkörperchen aus kernhaltigen zugibt. Nach seiner Annahme gehen nämlich die Normoblasten durch Kernausstossung oder Kernausswanderung in Normocyten über, während die Megaloblasten durch Kernuntergang in der Zelle (Karyolyse) zu Megalocyten werden. Auch M. B. Schmidt nimmt beide Arten der Entstehung kernloser roter Blutkörperchen aus Erythroblasten an, ohne jene Scheidung zwischen denselben vorzunehmen, die eben angegeben wurde. Pappenheim und Israel (45) kommen auf Grund ihrer Untersuchungen im Blute von Mäuseembryonen zu dem Schlusse, dass die Umwandlung von Erythroblasten in Erythrocyten (im Embryonenblute wenigstens) stets durch Karyolyse auf dem Wege der Karyorhexis und Pyknose erfolge; sie stellen aber damit die Möglichkeit der Kernausstossung nicht in Abrede, doch komme dieselbe normaler Weise nicht vor. Zu demselben Schlusse gelangt auch Bettmann.

2. Normo- und Megaloblasten.

Vielfach wurde die Frage erörtert, ob Normoblasten [Taf. I, Fig. 2 u. 3a) und Megaloblasten (Taf. I u. II, Fig. 4 u. 5b) von einander zu trennen sind oder ob beide eine einheitliche Zellart darstellen. Ehrlich hat sich auf Grund seiner Ansicht über die Kernschicksale, sowie auf Grund seiner Befunde über das Vorkommen der Megaloblasten dahin ausgesprochen, dass Normo- und Megaloblasten hämatogenetisch verschiedene Zellgattungen darstellen, eine Ansicht, die auch Pappenheim vertritt, der im wesentlichen in Übereinstimmung mit Ehrlich beide Zellarten nach der beschriebenen Beschaffenheit des Kernes unterscheidet. Nach Ehrlich werden Megaloblasten nur unter dem Einflusse einer spezifischen Intoxikation gebildet. Er spricht in diesem Falle von einer megaloblastischen Degeneration des Knochenmarkes. Physiologischerweise treten also im Sinne der Ehrlichschen Lehre die Megaloblasten im extrauterinen Leben nicht auf; sie gehören vielmehr nur der embryonalen Blutbildung an. Beim Erwachsenen finden sie sich nur unter ganz besonderen pathologischen Bedingungen.

Dieser Auffassung gegenüber erblickt Grawitz (23) in den Megaloblasten nur einen Typus der normalen Blutbildung und hält sie für Jugendformen, wofür ihm unter anderem auch Beobachtungen von Masslow an Tieren zu sprechen scheinen. Er stützt sich auch darauf, dass das Vorkommen von Megaloblasten wiederholt bei verschiedenen pathologischen Prozessen (nicht nur bei der perniziösen Anämie im Sinne Ehrlichs) von mehreren Untersuchern festgestellt wurde.

In einer der neuesten Zeit angehörigen Untersuchung kommt Bloch (10) zu dem Schlusse, dass Normo- und Megaloblasten wohl von

einander zu trennen sind, nicht aber, wie bisher angenommen wurde, auf Grund des Protoplasmas oder der Kernunterschiede, welche er nicht gelten lässt, indem er angibt, dass sowohl Normo- als auch Megaloblasten beide Arten von Kernen haben können (sowohl pyknotische als auch hellere, blassgefärbte), sondern lediglich auf Grund ihrer Grösse und dass man von Megaloblasten nur bei ausgesprochen grossen Formen reden kann.

3. Polychromatophilie.

Die Polychromatophilie oder Polychromasie (Tafel I, Fig. 1, Nr. 2) besteht darin, dass die roten Blutkörperchen, die normalerweise bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin oder Eosin-Methylenblau rot gefärbt erscheinen, mehr blaurot, violett oder sogar deutlich blau gefärbt sind.

Ehrlich hielt die Polychromatophilie für einen degenerativen Vorgang und benannte daher den Prozess „anämische Degeneration“; die Bezeichnung „Polychromatophilie“ stammt von Gabritschewsky. Ehrlich erblickte in ihr den Ausdruck des allmählichen Absterbens der älteren Formen der roten Blutkörperchen durch eine Koagulationsnekrose des Diskoplasmas, wobei dasselbe Eiweissstoffe des Blutes aufnimmt und nun die Fähigkeit gewinnt, sich mit Kernfarbstoffen zu verbinden. Indem es dabei gleichzeitig immer mehr Hämoglobin an die Blutflüssigkeit abgibt, verliert das rote Blutkörperchen allmählich die gewöhnliche Färbbarkeit.

Diese Auffassung blieb aber nicht unbestritten, und zwar vornehmlich deshalb, weil Megaloblasten oft Polychromatophilie aufweisen. (Taf. I, Fig. 4b). Es haben daher mehrere Autoren, Gabritschewsky, Askanazy und Schaumann, Dunin usw., in den polychromatophilen roten Blutkörperchen nicht Degenerationsformen, sondern im Gegenteil Jugendformen der roten Blutkörperchen erblickt, während andererseits Engel, Pappenheim, Maragliano sie im Sinne der Ehrlich'schen Auffassung für Degenerationsformen erklären.

Ehrlich erkennt nach den letzten Untersuchungen Engels (21) eine physiologische Polychromatophilie im Blute von Embryonen an, hält sie aber im Blute des Erwachsenen für ein Degenerationszeichen. Auch Grawitz vertritt die Auffassung, dass die polychromatophilen roten Blutkörperchen nicht durchwegs Regenerationsformen sind.

Nach Boellke (11) wird die Polychromatophilie nicht durch Auflösung der Kernsubstanz, sondern nur durch eine Veränderung des Zellprotoplasmas bedingt. Er sieht daher in der Polychromatophilie im allgemeinen eine Regenerationsform, will aber dabei die Möglichkeit nicht

ausser acht lassen, dass auch eine Altersveränderung der Zellen eine gleiche Änderung ihrer Färbbarkeit bedingen kann.

Den neuesten Untersuchungen von Reckzeh (52) zufolge können sowohl alte, degenerierende, als auch ganz jugendliche Zellen polychromatophil sein.

4. Körnige Degeneration.

Die körnige Degeneration wurde von Grawitz aufgestellt. Sie besteht in dem Auftreten zahlreicher, feiner, punktförmiger Körnchen in den roten Blutkörperchen, die sich mit basischen Farbstoffen — also vor allem mit Methylenblau — färben (Taf. I, Fig. 1, Nr. 3). Dieselben wurden bereits wiederholt gesehen und verschieden gedeutet. So fasste Plehn diese Gebilde, die er als karyochromatophile Körnchen bezeichnet, als Keime des Malariaerregers auf, andere Autoren (Askanazy und Lazarus) sehen in ihnen eine Folge des Kernzerfalles und fassen sie als karyolytische Vorgänge auf, während Grawitz und andere Autoren in ihnen Degenerationsvorgänge des Zellleibes erblicken, welche unter dem Einflusse von Blutgiften entstehen. In neuester Zeit gab Naegeli (42) der Anschauung Ausdruck, dass die punktierten (= basophil-granulierten) roten Blutkörperchen infolge einer pathologischen Funktion des Knochenmarkes im Blut auftreten, wobei die Entstehung der Granula (aus dem Kern oder Protoplasma) vorläufig offen bleibt. Er erblickt in dieser Veränderung der roten Blutkörperchen nicht einen degenerativen Vorgang, sondern den Ausdruck einer pathologischen (embryonalen) Funktion des Knochenmarkes, „deren Charakter als pathologisch-regenerative Reaktion angesehen werden muss.“ Ehrlich hält die Bedeutung dieser Zellformen noch für unaufgeklärt und bezeichnet sie einfach als punktierte Erythrocyten.

Boellke erklärt das Auftreten der basophilen Granula in den roten Blutkörperchen für unabhängig von der Regeneration; sie entstehen nicht durch Kernzertrümmerung, sondern durch Degeneration des Protoplasmas und sind durch die schädliche Wirkung von zum Teil noch unbekannten Giftstoffen bedingt. Ebenso erblicken neuerdings Rosin und Bibergeil (55) in den basophilen Granulis der Erythrocyten nicht ein Zeichen der Regeneration, sondern den Ausdruck einer Degeneration.

Über die Blutplättchen liegen seit der zusammenfassenden Abhandlung Schwalbes in diesen Ergebnissen keine wesentlich neuen Befunde vor, ebensowenig bezüglich der von H. F. Müller (40) beschriebenen Hämokonien. Die der jüngsten Zeit angehörigen Befunde von korpuskulären Elementen im Blut, die bei Untersuchung mit dem Ultramikroskop sichtbar werden (Raehlmann [51d]), sind einstweilen noch nicht spruchreif.

Eine eingehendere Darstellung müssen wir den weissen Blutkörperchen widmen, da dieselben für die Auffassung der im folgenden zu besprechenden Systemerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates von grösster Wichtigkeit sind.

II. Weisse Blutkörperchen.

Die Nomenklatur der verschiedenen Leukocytenformen richtet sich meist nach der Auffassung der einzelnen Untersucher über den Ursprung der betreffenden Zellart. Ehe wir auf diese Frage näher eingehen, sollen die morphologischen Eigenschaften der einzelnen Arten weisser Blutkörperchen besprochen werden.

1. Die verschiedenen Arten von Leukocyten im normalen und pathologischen Blut.

Lymphocyten.

Die Lymphocyten (Taf. I u. II, Fig. 2, 3, 4, 5, 6 c) sind Zellen, die kleiner oder höchstens ebenso gross sind wie normale rote Blutkörperchen, einen runden, intensiv färbbaren Kern haben, der meist die ganze Zelle einnimmt und im allgemeinen gar keine oder nur wenig Struktur erkennen lässt; in letzterem Falle sieht man oft in seinem Inneren ein kleines, helles Bläschen. Bei den gebräuchlichen Färbungsmethoden (Hämatoxylin-Eosin, Eosin-Methylenblau, Ehrlichsche Triacidlösung, Romanowskische Methode) ist der Kern stark gefärbt, wenn auch nicht so intensiv wie der der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Sie haben im allgemeinen sehr wenig Protoplasma, oft ist dasselbe gar nicht sichtbar, so dass es sich um freie Kerne zu handeln scheint, oft bildet es einen schmalen Saum, der den Kern der Zelle allseits umgibt oder nur an einem Teil der Peripherie kappenartig sichtbar ist. In dem Protoplasma dieser Zellen glaubte Ehrlich bei Methylenblaufärbung eine basophile Körnung (δ -Granulation) zu sehen, hat aber später diese Angabe zurückgezogen und die scheinbare Körnung als Ausdruck einer netzartigen Struktur des Zelleibes betrachtet. Das Protoplasma dieser Zellen ist also nicht granuliert, es färbt sich vielmehr mit basischen Farbstoffen ganz gleichmässig, ist also im ganzen basophil. Es ist aber zu bemerken, dass bei Anwendung der in neuerer Zeit vielfach gebrauchten Romanowskischen Färbung bisweilen vereinzelt rötlich gefärbte Körnchen oder Tröpfchen im Protoplasma sichtbar werden. Hierauf haben zuerst Michaelis und Wolff (38) hingewiesen; der Farbstoff, der diese Körnchen bei der angegebenen Färbungsmethode färbt, ist nach ihren Untersuchungen Methylenazur. Es sind durch denselben in dem zarten, himmelblau gefärbten Protoplasmaeib der Lymphocyten violette

Körnchen (Azurgranula) darstellbar, die sich bei Anwendung anderer Methoden nicht färben. Mit der neutrophilen Granulation scheinen sie nicht identisch zu sein, ebenso nicht mit der Ehrlichschen δ -Granulation, da diese, wie erwähnt, eine netzartige Struktur darstellt, während die Azurgranula distinkte Körnchen sind.

Die in Rede stehenden Zellen sind nach der Ehrlichschen Nomenklatur die kleinen Lymphocyten zum Unterschied von gleich zu beschreibenden grösseren Zellen, die als grosse Lymphocyten bezeichnet und mit den kleinen vielfach in eine Gruppe zusammengestellt werden. Die echten oder kleinen Lymphocyten machen etwa 20—25 % sämtlicher Leukocyten des normalen Blutes aus.

Sie sind nach Ehrlich unbeweglich, während neuere Untersuchungen [von Wolff (72), Jolly (28), Helly (26) u. a.] ihnen eine aktive Beweglichkeit zuerkennen. Nach Wlassow und Sepp (69) kommt den Lymphocyten unter normalen Bedingungen keine aktive Beweglichkeit zu, obwohl ihr Protoplasma kontraktile ist. Bei Überwärmung werden sie beweglich und behalten diese Eigenschaft auch bei niedriger Temperatur bei, doch ist die Beweglichkeit nicht der Ausdruck einer normalen Lebensfunktion.

Grosse einkernige Leukocyten. „Grosse Lymphocyten“ Ehrlichs.

Die grossen Lymphocyten Ehrlichs sind einkernige Zellen, die wesentlich grösser, $1\frac{1}{2}$ —2 mal so gross als die eben beschriebenen kleinen Lymphocyten sind oder sogar wesentlich grösser werden, die aber in ihrem feineren Aufbau mannigfache Unterschiede untereinander aufweisen. Einerseits werden unter dieser Bezeichnung Zellen verstanden, die sich von den kleinen Lymphocyten tatsächlich nur durch die Grösse unterscheiden, während ihre sonstige Beschaffenheit, sowohl was den Kern als das Protoplasma anlangt, den gewöhnlichen Lymphocyten vollkommen gleicht. Diese Art der „grossen Lymphocyten“ findet sich, wenn auch nicht besonders reichlich, im normalen Blut. Andererseits werden mit demselben Namen auch Zellen bezeichnet, die sich nur unter pathologischen Bedingungen — und zwar bisweilen in ganz enormer Menge — im Blute finden. Es sind dies Zellen mit grossem, rundem oder ovalem, blass färbbarem Kern, der viel mehr Struktur erkennen lässt als der Kern der kleinen Lymphocyten, meist einen fädig-netzigen oder wabigen Aufbau aufweist und in seinem Inneren regelmässig zwei oder mehrere helle Bläschen, vakuolenartige Gebilde einschliesst (Tafel I u. II, Fig. 4 und 5 d₁). Das Protoplasma dieser Zellen ist im allgemeinen schmal, wenn auch im grossen und ganzen breiter als bei den kleinen Lymphocyten; bisweilen ist es gar nicht sichtbar, meist bildet es einen

schmalen Saum, der den Kern allenthalben oder nur an einem Teil seiner Peripherie umgibt; bei einzelnen Zellen ist es aber ziemlich reichlich vorhanden; es ist gleichfalls wie das der echten Lymphocyten basophil, bei Anwendung der Ehrlichschen Triacidfärbung nicht granuliert, während bei Färbung nach Romanowski oft einzelne Granula darstellbar sind.

Diese Art der „grossen Lymphocyten“ ist, was ihre Stellung im System und ihre Deutung anlangt, bis auf den heutigen Tag sehr umstritten und nicht völlig geklärt; hiervon soll später die Rede sein. Je nach der verschiedenen Deutung, die sie von den einzelnen Autoren erfahren hat, wurden verschiedene Namen für sie vorgeschlagen z. B. Riesenlymphocyten, hyperplastische oder hypertrophische Lymphocyten, indifferente Lymphoidzellen (Michaelis), unreife Zellen (Grawitz), Lymphogonien (Benda), Markzellen (Troje u. a.), Myeloblasten (Naegele), cellules médullaires (Cornil), Hämo- und Lymphomakrophagen (Metschnikoff) usw. Alle diese Namen leiten sich aus der Auffassung des betreffenden Autors über die Histogenese der fraglichen Zellform her; solange aber dieselbe noch nicht völlig geklärt ist, ist es wohl am besten und am wenigsten präjudizierend, sie ihrem morphologischen Verhalten entsprechend schlechtweg als grosse mononukleäre Leukocyten zu bezeichnen. Als „grosse Lymphocyten“ könnte man, wie sich aus der gegebenen Beschreibung ergibt, füglich nur jene erstbesprochene, im normalen Blut vorkommende Art bezeichnen, die sich von den gewöhnlichen Lymphocyten nur durch ihre Grösse unterscheidet. Bei der zweiten nur unter pathologischen Bedingungen auftretenden Form derselben ist dies jedoch nach ihrer morphologischen Beschaffenheit nicht möglich, weil der Ausdruck Lymphocyten, worauf schon vor vielen Jahren Askanazy und nach ihm zahlreiche Autoren hingewiesen haben, seit jeher für eine wohlbekannte, gut charakterisierte Zellart gebräuchlich ist, nämlich für jene Elemente, die normalerweise die Lymphdrüsen und Lymphfollikel zusammensetzen. Diesen Zellen entsprechen morphologisch wohl vollständig die Ehrlichschen kleinen Lymphocyten, allenfalls auch die erstbesprochene Form der grossen Lymphocyten, nicht aber jene Zellen, die sich von den kleinen Lymphocyten nicht nur durch ihre Grösse, sondern auch, wie erwähnt, vor allem durch die Färbbarkeit und Struktur des Kernes unterscheiden. Sie wären allenfalls, bis zu einem gewissen Grade jenen Elementen vergleichbar, die sich in der normalen Lymphdrüse in geringer Zahl in den sogenannten Flemmingschen Keimzentren finden, worauf mehrere Autoren hingewiesen haben, doch besitzen diese Zellen ein reichlicheres Protoplasma. Es empfiehlt

sich daher, von diesen Zellen als von grossen, bei Triacidfärbung ungranulierten, einkernigen Leukocyten zu sprechen, die sich von den im normalen Blute als grosse Lymphocyten bezeichneten Zellen morphologisch hinreichend unterscheiden, bisweilen allerdings einzelnen gleich zu besprechenden Zellformen des normalen Blutes ähnlich sind, unter Umständen sogar von denselben mit den uns derzeit zur Verfügung stehenden Methoden kaum zu unterscheiden sind.

Grosse mononukleäre Leukocyten Ehrlichs.

Die hier gemeinten Zellen des normalen Blutes werden auch von Ehrlich von den Lymphocyten scharf getrennt und als grosse mononukleäre Leukocyten bezeichnet. Er beschreibt sie als voluminöse Zellen (Tafel I, Fig. 2 und 3 d) von der 2—3fachen Grösse der Erythrocyten, die einen grossen, ovalen, schwach färbbaren Kern und ein relativ mächtiges Protoplasma besitzen. Dasselbe ist nicht granuliert, basophil und zwar, im Gegensatz zu den Lymphocyten, schwächer basophil als der Kern. Wie aus dieser Beschreibung ersichtlich ist und wie auch von der Mehrzahl der Autoren übereinstimmend hervorgehoben wird, ist ihre Abgrenzung und Unterscheidung von der eben geschilderten Form einkerniger weisser Blutkörperchen im pathologischen Blut, die von Ehrlich als grosse Lymphocyten bezeichnet werden, wohl kaum streng durchführbar, und man wird, wenn man sich an das Schema Ehrlichs hält, in derartigen Fällen wohl oft im Zweifel sein, ob man eine Zelle als grossen Lymphocyten oder als grossen mononukleären Leukocyten auffassen soll. Das angegebene Merkmal, dass das Protoplasma bei letzteren schwächer basophil ist als der Kern, während bei den Lymphocyten umgekehrt das Protoplasma stärker basophil ist als der Kern, kann wohl kaum zur Unterscheidung ausreichen, da dieses Verhalten auch bei den echten Lymphocyten keineswegs konstant und nicht immer deutlich ausgeprägt ist. Es empfiehlt sich daher und wird tatsächlich auch von einer grossen Zahl von Autoren bei der differentiellen Auszählung der einzelnen Leukocytenarten des Blutes seit längerer Zeit bereits geübt, die grossen mononukleären Leukocyten Ehrlichs und die meisten sogenannten grossen Lymphocyten Ehrlichs zusammenzufassen und beide gemeinsam als grosse mononukleäre Leukocyten zu bezeichnen.

Es muss noch erwähnt werden, dass in einzelnen pathologischen Fällen ganz ausserordentlich grosse, einkernige ungranulierte Leukocyten vorkommen, deren Deutung gleichfalls noch sehr strittig und unentschieden ist; wir werden auf dieselben noch zu sprechen kommen. Jedenfalls gilt auch für sie, was bezüglich der übrigen Formen der grossen einkernigen Leukocyten gesagt wurde, dass es nämlich einst-

weilen noch unentschieden bleiben muss, ob sie eine einheitliche Zellform bilden, oder ob es sich hierbei um ganz verschiedene Zellarten handelt.

Das Protoplasma der grossen einkernigen Leukocyten ist bei Ehrlich'scher Triacidfärbung ungranuliert, nur bei Anwendung der Romanowski-Färbung sind in gleicher Weise wie in den echten Lymphocyten einzelne, relativ grosse, rötliche oder violette Granula im Protoplasma sichtbar.

Übergangsformen.

Eine besondere Gruppe einkerniger Zellen bilden nach Ehrlich solche, die in ihren wesentlichen Eigenschaften den oben besprochenen vollkommen gleichen, aber keinen runden Kern haben, sondern deren Kern eine mehr minder tiefe Einbuchtung aufweist. Auch treten in ihrem Protoplasma vereinzelt neutrophile Granulationen auf; diese Zellen werden allgemein als Übergangsformen bezeichnet. Auch diese Form ist bei der Zählung von den übrigen Formen der grossen einkernigen Leukocyten nicht zu trennen und es ist daher am besten und am wenigsten präjudizierend, alle diese Zellen im normalen und pathologischen Blute entsprechend ihrem morphologischen Charakter als grosse einkernige Leukocyten zu bezeichnen unter der ausdrücklichen Voraussetzung, dass unter dieser Bezeichnung histogenetisch verschiedene, morphologisch einander mehr weniger ähnliche, keineswegs aber gleichwertige Zellen zusammengefasst werden.

Die Zahl sämtlicher grosser einkerniger Leukocyten beträgt im normalen Blut etwa 5% der gesamten Zahl der Leukocyten.

Türksche Reizungsformen.

Eine weitere Art ungranulierter einkerniger Leukocyten tritt nur unter pathologischen Bedingungen im Blute auf, es sind dies die von Türk (65) beschriebenen Reizungsformen. Dieselben stellen einkernige ungranulierte Zellen dar, welche sich dadurch charakterisieren, dass sie ein verschieden mächtiges, stets mit Ehrlich'scher Triacidlösung ausserordentlich intensiv sattbraun färbbares Protoplasma und einen runden oft exzentrisch gelegenen Kern besitzen. Ganz auffallend ist die abnorme und intensive Färbbarkeit ihres Protoplasmas im Gegensatz zu der blassen Färbung der normalen kleinen und grossen einkernigen Leukocyten; ihrer Grösse nach stehen sie zwischen kleinen und grossen Einkernigen, doch gibt es auch sehr grosse Formen.

Myelocyten.

Granulierte einkernige Leukocyten kommen nur unter pathologischen Bedingungen im Blute vor. Hier sind an erster Stelle die einkernigen, neutrophilen Zellen anzuführen, die nach Ehrlich als Myelocyten bezeichnet werden (Taf. I, Fig. 2e). Es sind grosse einkernige Zellen mit grossem, schwach färbbarem, wabigem, wie gesiebt aussehendem Kern und einem relativ grossen Protoplasma, das ziemlich reichlich neutrophile Granula, also mit Ehrlichschem Triacid braunrot gefärbte Körnchen enthält; bei Färbung nach Romanowski erscheinen violette oder rote Granula im Protoplasma. Die Grösse dieser Zellen schwankt sehr beträchtlich; im allgemeinen sind es grosse Formen, doch gibt es auch kleine neutrophile Myelocyten, ja sogar Formen von der Grösse eines roten Blutkörperchens. Über die Lokomotionsfähigkeit dieser Zellen liegen in der Literatur widersprechende Angaben vor, doch neigt sich Ehrlich neuerdings der Annahme zu, dass den neutrophilen Myelocyten eine ausreichende, selbständige Beweglichkeit zukommt. Auch Jolly fand, dass die Myelocyten beweglich sind, doch sind ihre Bewegungen schwerer zu sehen und beginnen erst bei einer Temperatur nahe der Körpertemperatur; sie sind viel langsamer und weniger intensiv als bei den polymorphkernigen Leukocyten.

Im pathologischen Blute kommen ferner mononukleäre eosinophile Leukocyten vor (Taf. I u. II, Fig. 2 u. 6f), die als eosinophile Myelocyten bezeichnet werden. Sie sind in ihrer Form den oben beschriebenen Zellen gleich beschaffen, unterscheiden sich von denselben nur durch das Verhalten ihrer Granula, die acidophil sind, also grössere, grobe, vielleicht auch lockerer angeordnete, bei Triacidfärbung leuchtend rot gefärbte Körnchen darstellen und sich naturgemäss auch bereits bei den gewöhnlichen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, Eosin-Methylenblau) rot färben, während die neutrophilen Granula bei dieser Methode ungefärbt bleiben. Die eosinophilen Myelocyten haben nach Jolly eine stärkere Beweglichkeit als die neutrophilen Myelocyten.

Es sei hier bereits erwähnt, dass nach Schur (61) und neuerdings auch nach Banti (6) bei der gemischtzelligen Leukämie Myelocyten im strömenden Blut auftreten, die sich durch ihre Grösse, durch die Form und Färbbarkeit ihres Kernes und vor allem durch die wechselnde, ungleiche Grösse der Granula von den hier geschilderten typischen Myelocyten unterscheiden. Beide Autoren halten diese Zellen für atypische, pathologisch veränderte Zellformen.

In seltenen Fällen finden sich im strömenden Blut einkernige neutrophile Leukocyten, die nach mehrfacher Richtung sich von den

typischen Myelocyten des normalen Knochenmarkes, wie sie eben beschrieben wurden, unterscheiden (Taf. II, Fig. 6 e₁). Es sind dies Zellen von sehr ungleicher Grösse, die im Durchschnitte kleiner als Myelocyten sind, deren Granulierung oft undeutlich und bisweilen so zart und fein ist, dass die Zellen nur wie bestäubt aussehen; bisweilen ist das Protoplasma nur zum Teil granuliert, zum Teil ungranuliert. Zwischen diesen Zellen, die ebenfalls als atypische, pathologisch veränderte Myelocyten angesprochen werden, und den im folgenden zu besprechenden kleinen neutrophilen Pseudolymphocyten Ehrlichs finden sich fließende Übergänge.

Neutrophile Pseudolymphocyten.

Die „kleinen neutrophilen Pseudolymphocyten“ Ehrlichs sind Zellen von der Grösse der Lymphocyten, in der Beschaffenheit ihres Kernes und in ihrer Grösse diesen auch vollständig gleich, sie haben aber ein schmales Protoplasma, das deutlich neutrophil granuliert ist. Hierdurch unterscheiden sie sich von den echten Lymphocyten, durch den Chromatinreichtum ihres Kernes, das schmale Protoplasma und ihre Kleinheit von den kleinen Formen der neutrophilen Myelocyten, die allerdings, wie erwähnt, in ihrer Grösse sehr wechseln können, jedoch niemals so klein werden, wie die hier gemeinten, neutrophilen Pseudolymphocyten. Diese Zellen wurden von Ehrlich entdeckt und stellen nach ihm Spaltprodukte der gleich zu besprechenden polymorphkernigen Leukocyten, vielleicht auch durch Schrumpfung aus denselben entstandene Elemente dar; auch Wolff hält sie für Degenerationsprodukte dieser Zellen.

Polymorphkernige Leukocyten.

Die Hauptmenge der weissen Blutkörperchen, etwa 70—75%, bilden die sog. polynukleären, neutrophilen Leukocyten, die gemeinhin kurz als polynukleäre Leukocyten bezeichnet werden. Sie führen ihren Namen eigentlich mit Unrecht, da sie nicht, wie ursprünglich angenommen wurde, mehrere Kerne, sondern meist nur einen, allerdings sehr vielgestaltigen, unregelmässig ausgebuchteten und eingeschnürten Kern haben, weshalb sie eigentlich richtiger polymorphkernige Leukocyten genannt werden sollten. Eine derartige Richtigstellung und konsequente Durchführung der Nomenklatur wäre um so wünschenswerter, als hierdurch der Unterschied zwischen den betreffenden Zellen des Blutes und den Zellen des Eiters, die tatsächlich polynukleär sind, zum Ausdruck gebracht wäre. Es finden sich allerdings auch im Blute, wenn auch weit in der Minderzahl, wirklich polynukleäre Leukocyten, also Zellen, die tatsächlich mehrere Kerne enthalten, indem der polymorphe

Kernstab in mehrere Teile zerfallen ist. Der Kern färbt sich mit den gebräuchlichen Kernfarbstoffen intensiv, also mit Hämatoxylin blauschwarz, mit Methylenblau blau, bei Romanowski-Färbung rot oder rot-violett, bei Ehrlichs Triacidfärbung graublau bis blaugrün. Die Zellen besitzen ein ziemlich reichliches Protoplasma, das sich bei Hämatoxylin-Eosin- oder Eosin-Methylenblaufärbung mit Eosin gut färbt, also acidophil ist, das aber bei Anwendung der Ehrlichschen Triacidlösung reichlich neutrophile Granula enthält. Bei der Romanowski-Färbung sind die Granula karmin-violett oder rot gefärbt und könnten so dem Ungeübten Anlass zur Verwechslung mit eosinophilen Granulis bieten. Schur hat darauf hingewiesen, dass bei Methylenblaufärbung in dem Protoplasma dieser Zellen oft, aber nicht konstant verschieden reichlich und verschieden deutlich blaue Granula auftreten. Über die Erklärung dieser Erscheinung insbesondere, ob diese Granula mit den neutrophilen Granulis dieser Zellen identisch sind, spricht Schur sich nicht aus und lässt diese Frage offen. Wolff (71) bemerkt, dass diese Granula eine der neutrophilen Granulation sehr nahestehende Körnung darstellt (Jugendformen oder Degenerationsformen). Unter pathologischen Verhältnissen sollen, wie bereits wiederholt, so neuerdings von Lehn-dorff, Erben (22) u. a., beobachtet wurde, in seltenen Fällen polymorphkernige Leukocyten, oft in grosser Menge, im Blut vorkommen, in deren Protoplasma die Granula grösstenteils oder vollständig fehlen; das Protoplasma solcher Zellen ist bei Eosin-Methylenblaufärbung schwachblau gefärbt und sieht bisweilen schaumig, wie vakuolisiert aus. Nach eigenen Erfahrungen ist in solchen Zellen der Kern nur sehr schwach färbbar, wenn auch in seiner Form gut erhalten, so dass es den Anschein gewinnt, als würde es sich hierbei um absterbende Zellen handeln.

Bei der Ehrlichschen Färbung sieht man bisweilen in der Umgebung der Kerne der polymorphkernigen Leukocyten grüne Körnchen, worauf Neusser zuerst hingewiesen hat. Neusser beschrieb diese Erscheinung als perinukleäre Basophilie und glaubte, dass diese Körnchen aus einer dem Nukleoalbumin verwandten Substanz bestünden; er fasste sie als Ausdruck einer gesteigerten Harnsäureproduktion im Körper auf. Es hat aber bereits Löwit (31) darauf aufmerksam gemacht, dass der gleiche Befund normalerweise an gewissen Leukocyten des Kaninchenknochenmarkes erhoben werden kann, und ebenso haben weitere Untersuchungen anderer Autoren gezeigt, dass dieser Befund mit der uratischen Diathese nicht im Zusammenhang stehe. Auch Neusser selbst hat seine diesbezüglichen Anschauungen bereits fallen gelassen.

Man sieht ferner bei Anwendung der Ehrlichschen Triacidlösung

häufig in der Umgebung der Leukocytenkerne und auf denselben verschieden grosse, schwarzbraune oder dunkelschwarze Körnchen, oft in ziemlich grosser Anzahl, die zweifellos Kunstprodukte darstellen und wahrscheinlich mit der Art der Fixierung (Grad der Erhitzung), vielleicht auch mit Besonderheiten der verwendeten Farblösung zusammenhängen.

Die polymorphkernigen Leukocyten besitzen eine aktive Beweglichkeit, indem sie durch Ausstrecken und Einziehen von Protoplasmafortsätzen amöboide Bewegungen ausführen. Hierdurch sind sie befähigt, geformte Elemente aus dem Blute in sich aufzunehmen und wegzuschaffen. Diesem schon lange bekannten Vorgang kommt im Verein mit der Annahme einer interzellulären Verdauung eine wesentliche Bedeutung in der Metschnikoffschen Lehre von der Phagocytose zu, die zur Erklärung der Immunität herangezogen wurde. Wie schon früher erwähnt, bezeichnet dieser Forscher die grossen einkernigen Leukocyten (grosse Lymphocyten Ehrlichs) gemeinsam mit denselben ähnlichen histioiden Elementen (vgl. hierzu später Marchands leukocytoide Zellen) als Makrophagen, die polymorphkernigen Leukocyten als Mikrophen. Erstere nehmen nach Metschnikoff (36) mit Vorliebe tierische Zellen sowie die Erreger chronischer Infektionskrankheiten (Lepra, Tuberkulose, Aktinomykose), ferner diejenigen animalischen Ursprungs (Malaria-plasmodien, Trypanosomen) in sich auf, die Mikrophen dagegen namentlich die Bakterien akuter Infektionen.

Neben den neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten sind die eosinophilen polymorphkernigen Leukocyten anzuführen. Sie gleichen, abgesehen von der Färbbarkeit ihrer Granula, den eben besprochenen polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, doch ist ihr Kern nach Ehrlich in der Regel nicht so intensiv färbbar wie bei diesen, auch plumper, in seiner Form weniger vielgestaltig, im allgemeinen zwerch-sackförmig. Sie unterscheiden sich von den neutrophilen Formen durch die Beschaffenheit ihrer Granula, welche grösser, auch lockerer angeordnet sind und schon bei den gewöhnlichen Färbungsmethoden (Hämatoxylin-Eosin, Eosin-Methylenblau) und ebenso auch bei der Ehrlichschen Trifärbung leuchtend rot gefärbt sind. Ihre Zahl beträgt im normalen Blute $\frac{1}{2}$ —4 %.

Mastzellen.

Die basophilen polymorphkernigen Leukocyten werden als Mastzellen bezeichnet. Es ist hier zunächst darauf hinzuweisen, dass sie sich von den gleich benannten Zellen in den Geweben sowohl durch die Beschaffenheit des Kernes als des Protoplasmas sehr wesentlich unterscheiden. Die Mastzellen des Blutes haben im Gegensatz zu diesen einen polymorphen, sehr blass färbbaren Kern und enthalten in ihrem

Protoplasma ungleich grosse, basophile Granula, die bei den gewöhnlichen Färbungsmethoden, auch bei der Ehrlichschen Triacidfärbung, ungefärbt bleiben und nur mit bestimmten Methoden darstellbar sind. Diese Granula sind ferner dadurch bemerkenswert, dass sie bei gewissen Färbungen nicht den reinen Farbenton annehmen, sondern metachromatisch sind, was nach Ehrlich am deutlichsten bei Thioninfärbung hervortritt; bei Färbung nach Romanowski erscheinen sie violett. Die Mastzellen kommen auch im normalen Blute vor und bilden hier höchstens $\frac{1}{2}\%$ der Gesamtzahl der Leukocyten.

Von besonderer Wichtigkeit ist die bereits von zahlreichen Autoren zur Diskussion gestellte Frage, ob die besprochenen Formen der Leukocyten vollständig verschiedene Zellarten oder nur wechselnde Formen einer einheitlichen Zellart darstellen. Die ausschlaggebenden Momente für die Entscheidung dieser Frage sind 1. die morphologische Beschaffenheit der Zellen und 2. die Art ihrer Entstehung, ihre Histogenese.

2. Morphologische Unterschiede zwischen den einzelnen Leukocytenarten.

Was die morphologischen Eigenschaften anlangt, so kommt, wie wir gesehen haben, die Beschaffenheit des Kernes und die Beschaffenheit des Protoplasmas in Betracht.

Beschaffenheit des Kernes.

Wenn auch heute meist noch ein- und mehrkernige Leukocyten unterschieden werden, so ist daran zu erinnern, dass, wie bereits erwähnt, eigentlich die meisten Leukocyten einkernig, wenn auch grossenteils polymorphkernig sind, dass mithin die Zahl der Kerne in einer Zelle keinen Unterschied zwischen den einzelnen Leukocytenarten abgibt. Wohl aber muss in dieser Hinsicht auf die recht beträchtlichen morphologischen Unterschiede Gewicht gelegt werden, die zwischen dem Kern der Lymphocyten, dem der grossen einkernigen und dem der polymorphkernigen Leukocyten sowohl hinsichtlich der Form und Struktur, als auch der Färbbarkeit bestehen. Der runde, dunkle, intensiv färbare und wenig Struktur aufweisende Lymphocytenkern ist von dem wesentlich blässer färbbaren, viel Struktur aufweisenden Kern der grossen einkernigen sowie dem bizarr geformten Kern der polymorphkernigen Leukocyten durchgreifend unterschieden und sind auch Übergänge zwischen diesen Kernformen im normalen Blut des erwachsenen Menschen nicht nachweisbar. Wir legen also hier nicht nur auf die Kernform, sondern auch auf den feineren histologischen Bau der Kerne Gewicht, so dass die hervorgehobenen Unterschiede auch dann noch zu Recht bestehen, wenn man den Standpunkt, der von verschiedenen

Autoren vertreten und von Pappenheim am deutlichsten zum Ausdruck gebracht wurde, akzeptiert, dass „die Ein- und Rundkernigkeit der Zelle dem Jugendzustand, die Polymorphose dem Alter entspricht.“ Freilich ist, wie Pappenheim selbst bereits zugibt, dies nur eine Voraussetzung, die bisher nicht bewiesen ist.

Es kann hier allerdings eine Anschauung nicht unerwähnt bleiben, welche die Kernform sämtlicher Leukocyten und damit zugleich das Vorhandensein eines oder mehrerer Kerne nicht als etwas Fixes, Feststehendes, sondern als ein variables Moment betrachtet. Diese Anschauung wird von Heidenhain, Neumann (43) und Schur vertreten und in der neuesten Arbeit Neumanns folgendermassen formuliert: „Die Lymphocyten sind Zellen, welche vermöge der in ihnen schlummernden Kraft mit der Tendenz sich zu vergrössern und freie Beweglichkeit zu gewinnen, begabt sind. Zur Entfaltung dieser Kraft bedürfen sie günstiger, äusserer Bedingungen, es muss ihnen vor allem die Möglichkeit gegeben werden, sich aktiv zu bewegen. Diese fehlt oder ist wenigstens sehr beschränkt, solange sie vom Blutstrom fortgetragen werden, sie beginnt erst, wenn diese Zellen an der Gefässwand zur Ruhe kommen, und wenn sie in ein von einem Exsudatstrom durchtränktes Gewebe hineingelangen. Je flüssigkeitsreicher das Gewebe dabei wird, desto grösser wird der Spielraum für die von ihnen auszuführenden Bewegungen, desto leichter und schneller erreichen sie die Akme ihrer Entwicklung in Bezug auf Grössenwachstum und Beweglichkeit. Dass dabei auch die Kerne infolge der lebhaften Aktion des Protoplasmas sich in eigentümlicher Weise deformieren müssen, wurde bereits früher beschrieben.“ Es können nach Neumann unter Umständen auch polynukleäre Leukocyten „verkümmern, eingeengt durch das sie umschliessende Gewebe und jeder Bewegungsmöglichkeit beraubt infolge der Nichtbetätigung der von ihnen bereits erlangten Fähigkeit, und bilden sich zu kleinen rundkernigen Lymphocyten zurück.“

Nach dieser Auffassung wären also die Lymphocyten durch ihre Kernform von den übrigen Leukocyten nicht getrennt, vielmehr alle diese Zellen Angehörige einer einheitlichen Zellart und die Kernform, wäre, wenn man so sagen darf, nur der Ausdruck eines funktionellen Stadiums. Freilich übersehen die Anhänger dieser Anschauung die tiefgreifenden histologischen Unterschiede in dem feineren Aufbau der Kerne und ist diese Auffassung daher unhaltbar.

Wichtiger für die Unterscheidung der Leukocytenarten ist die Beschaffenheit des Zellprotoplasmas, das Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Arten von Granulationen in demselben.

Beschaffenheit des Protoplasmas.

Ehrlich hat, wie schon erwähnt, zuerst auf die Bedeutung der Zellgranula hingewiesen, sie als spezifisch für die einzelnen Zellarten erklärt und den Satz aufgestellt, dass verschiedene Zellarten verschiedene Granula haben. Er hat die Zellgranula zuerst als Stoffwechselprodukte der Zellen aufgefasst, die sich im Protoplasma der Zellen ablagern und zum Teil als Reservematerial dienen, zum Teil aber aus den Zellen ausgestossen werden. Später hat Ehrlich den Zellgranulis eine andere Bedeutung beigemessen und in ihnen das Zentrum der eigentlich spezifischen Zellfunktion erblickt, eine Anschauung, die sich mit der später von Altmann aufgestellten Bioblastentheorie deckt. Altmann hat ganz im Sinne dieser Vorstellung die von ihm beschriebenen Körnchen als Ozonophoren bezeichnet. Ehrlich ist aber später von dieser Anschauung wieder zurückgekommen, hat seine eigene Theorie von der Bedeutung der Granula für die spezifischen Zellfunktionen wieder aufgegeben, ebenso auch die Bioblastentheorie Altmanns, beziehungsweise die Auffassung der Granula als Ozonophoren bestritten und erblickt in den Granulis lediglich Stoffwechselprodukte der spezifischen Zelltätigkeit, die dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Diese Elimination ist nach Ehrlich vielleicht eine der wichtigsten Funktionen der polynukleären Leukocyten. Die Granula sind nach Ehrlich durch Farbenreaktionen, Form und Löslichkeit scharf voneinander geschieden und gestatten daher eine strenge Trennung der verschiedenen Leukocytenarten. Hierbei unterscheidet Ehrlich zwischen Granulationen, die in dem Blut des Menschen und der Wirbeltiere in gleicher Weise vorkommen (eosinophile und basophile Granula) und solchen, die für das Blut einer bestimmten Tierart spezifisch sind („Spezialgranula“), z. B. die neutrophilen Granula beim Menschen, die pseudoeosinophilen Granula beim Meerschweinchen.

Arnold (3) tritt der Auffassung entgegen, dass die Granula ausserhalb der Zellen entstehen und von diesen aufgenommen werden, vielmehr glaubt er den Nachweis erbracht zu haben, dass sie durch Umwandlung von Plasmosomen entstehen, zum Teil umgewandelte Plasmosomen sind, dass sie also als morphologische Bilder gewisser Funktionszustände gedeutet werden können.

Die Auffassung Ehrlichs von der Spezifität der Zellgranula blieb nicht unwidersprochen; ganz besonders wurde durch neuere Untersuchungen gezeigt, dass die Unterschiede im chemischen Verhalten der einzelnen Granulaarten sehr variabel sind.

So kam Marino (34) zu dem Schlusse, dass neutrophile Zellgranula in Wirklichkeit nicht existieren, indem er den Nachweis erbrachte, dass

dieselben Zellgranula, die sich bei Behandlung nach der Vorschrift Ehrlichs neutrophil färben, bei einer anderen Behandlung der Präparate sich ebensowohl acidophil als basophil färben lassen, dass also diese Zellgranula nicht neutrophil, sondern amphophil sind. Dasselbe gilt auch für die eosinophilen Granula. Er verwirft daher die Bezeichnung neutrophile und eosinophile Leukocyten und schlägt dafür den Namen klein- und grosskörnige Leukocyten, beziehungsweise Myelocyten (*leucocytes micro- et macrogranuleuses*) vor.

In neuester Zeit kam Mosse (39) auf Grund von Färbungen mit methylalkoholischer Lösung des eosinsaureren Methylenblaus zu dem Schlusse, dass eigentlich nur die Myelocyten neutrophile Zellen *κατ' ἐξοχήν* sind, während die polymorphkernigen sogenannten neutrophilen Leukocyten tatsächlich schwach acidophil oder neutroacidophil sind.

Auch May und Grünwald (35) fanden, dass die neutrophilen Granula Eosin aufnehmen können und dass daher eine Neutrophilie im Sinne Ehrlichs ausgeschlossen ist, dass „die typische neutrophile Färbung der feinen und orangeophile der groben Granula nur in der Minderzahl der Fälle eintritt.“

Durch diese Untersuchungen wird die Annahme Ehrlichs widerlegt, dass die Leukocytengranula durch ihre Farbreaktion scharf charakterisierte Gebilde sind, und es erscheint viel richtiger, im Sinne Marinos von gross- und kleinkörnigen Granulationen zu sprechen.

Es sei des weiteren bemerkt, dass eine Reihe von Autoren die eosinophilen Granula nicht als spezifische Sekretionsprodukte oder Differenzierungsprodukte des Protoplasmas im Sinne Ehrlichs, sondern als umgewandelte oder von aussen aufgenommene Eiweissprodukte auffassen. So lässt Hirschfeld (27) die eosinophilen Granula aus den neutrophilen sich entwickeln. Nach Sacharoff entstehen die eosinophilen Granula durch Phagocytose, indem die Leukocyten aus den Erythrocyten ausfallende Elemente von Kernsubstanz in sich aufnehmen. Tettenhamer nimmt für die eosinophilen Leukocyten im Salamanderhoden an, dass sie durch Aufnahme von eosinophil gewordenem Chromatin degenerierter Spermatozoen entstehen. Nach Weidenreich (68) kommen in Lymphdrüsen eosinophile Zellen dadurch zustande, dass Lymphocyten Trümmer roter Blutkörperchen in sich aufnehmen, nach St. Klein und Fuchs entstehen die eosinophilen Granula dadurch, dass die neutrophilen Leukocyten aus dem Blut Hämoglobin in sich aufnehmen und so andere Granula bilden.

Wenn auch diese Untersuchungen gegen die Spezifität der eosinophilen Granula zu sprechen scheinen, so ist andererseits zu bemerken, dass dieselbe durch die erwähnten Befunde nicht widerlegt wird. Es

wäre ja ganz wohl möglich, dass durch Vorgänge der Phagocytose¹⁾, wie sie eben geschildert wurden, zwar Bilder zustande kommen können, welche eosinophilen Leukocyten täuschend ähnlich, nicht aber mit denselben identisch sind, mit anderen Worten, dass nicht alle Zellen, welche mit Eosin tingible Granula enthalten — und dasselbe könnte vielleicht auch für die übrigen Granulationen Geltung haben — eine einheitliche Zellart darstellen. Es wäre theoretisch vorstellbar, dass ein weiterer Ausbau unserer Untersuchungsmethoden es dereinst ermöglichen wird, zwischen wirklichen eosinophilen Leukocyten, d. h. zwischen weissen Blutkörperchen, für welche von ihrer Entstehung her bereits eine eosinophile Granulation spezifisch ist, und zwischen Zellen, deren Protoplasma erst im späteren Verlaufe mit Eosin färbbare, granulaähnliche Einschlüsse aufweist, also gewissermassen pseudoeosinophilen Zellen, zu unterscheiden.

Gegen die Spezifität der eosinophilen Leukocyten scheint ferner der Umstand zu sprechen, dass unter gewissen Bedingungen lokal eosinophile Zellen in grosser Menge auftreten können, so z. B. im Inhalt von Pemphigusblasen oder im Sputum von Asthmatikern. Es können hier die eosinophilen Zellen in ganz enormer Menge vorhanden sein, während sie im Blute absolut nicht vermehrt sind. Solche Erscheinungen lassen sich daher nur schwierig in dem Sinne erklären, dass hier besondere chemotaktische Einflüsse geltend wären. Auch der Annahme einer unter dem Einflusse eines besonderen Reizes gesteigerten Produktion der eosinophilen Zellen in den blutbildenden Organen steht der Mangel einer Vermehrung dieser Leukocyten im strömenden Blut entgegen, so dass es wahrscheinlicher ist, dass in solchen Fällen eine lokale Bildung von eosinophilen Zellen erfolgt. Allerdings ist dagegen darauf hinzuweisen, dass, wie später noch besprochen werden soll, bei der lymphatischen Leukämie, bei welcher sich im Blute überwiegend oder bisweilen fast ausschliesslich Lymphocyten finden, Exsudate in gewöhnlicher Weise fast nur polymorphkernige Leukocyten enthalten, was doch wohl nur durch Chemotaxis zu erklären ist.

Endlich lässt sich gegen die Spezifität der eosinophilen Zellen die Tatsache anführen, dass wir heute bei der modernen histologischen Technik und namentlich da zur Konservierung histologischen Materiales Formalin eine sehr ausgedehnte, mehr als berechnete Anwendung findet, viel häufiger als früher eosinophile Zellen im Gewebe bei den verschiedensten Veränderungen antreffen; vom Formalin wissen wir aber, dass es das Hämoglobin ganz besonders gut fixiert, so dass dasselbe bei

¹⁾ Einschlägige Beobachtungen Hellys, über die der Verf. in einer inzwischen erschienenen Arbeit berichtet, konnten an dieser Stelle nicht mehr berücksichtigt werden.

nachfolgender Eosinfärbung leicht färbbar ist. Auch dieser Befund ist aber kein absoluter Gegenbeweis gegen die Spezifität der eosinophilen Granula; es wäre hier, ebenso wie früher bemerkt, recht wohl möglich, dass durch die Formalinfixierung den eosinophilen Leukocyten zwar sehr ähnliche Bilder erzeugt werden, die aber mit den echten eosinophilen Leukocyten nichts gemein haben.

Von besonderer Bedeutung für die Frage der Spezifität der Leukocytengranula sind die Einwände Arnolds und seines Schülers Hesse, welche in der Granulation nur den Ausdruck einer bestimmten Funktion sehen und annehmen, dass dieselben Zellen bald ungranuliert, bald granuliert und zwar verschieden gekörnt erscheinen können. Nach Arnold ist daher eine Unterscheidung verschiedener Leukocytenarten auf Grund der verschiedenen Protoplasmagranulierung nicht möglich. Er stützt sich hierbei auf den auch von Dominici (18) erhobenen Befund verschiedener Granula innerhalb einer und derselben Zelle. Ehrlich deutet allerdings diesen Befund in dem Sinne, dass es sich hierbei um unreife, unfertige Zellen handelt, in deren Protoplasma noch eine basophile Quote vorhanden ist, die in der fertigen Zelle verschwindet. Arnold hingegen erkennt diese Erklärung nicht an, sondern hält auch diese Leukocyten für reife Zellen und erblickt in dem Vorkommen verschiedener Granula innerhalb einer und derselben Zelle den Beweis für die Möglichkeit des Überganges einer Art von Granulationen in eine andere. Bei Deutung dieser Befunde wäre auch die Möglichkeit phagocytotischer Vorgänge in Betracht zu ziehen, durch welche, wie eben bei Besprechung der eosinophilen Granula auseinandergesetzt wurde, die verschieden granulierten Leukocyten vielleicht eine Erklärung finden könnten.

Einstweilen ist die Frage nach der Spezifität der Leukocytengranula noch unentschieden. Erinnern wir uns, dass, wie bereits erwähnt, unter pathologischen Verhältnissen — wenn auch nur in seltenen Fällen — ganz oder fast vollständig ungranulierte polymorphkernige Leukocyten gefunden wurden, so können wir die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, dass zwischen den verschieden granulierten Leukocyten, sowie innerhalb der Gruppe der polymorphkernigen Leukocyten zwischen granulierten und ungranulierten Elementen vielleicht Übergänge vorkommen. Jedenfalls muss das Ergebnis aller dieser Untersuchungen Zweifel an der unbedingten Spezifität der Zellgranula wachrufen und den Schluss, zu dem Ebner in Koellikers Handbuch kommt, nicht unberechtigt erscheinen lassen, dass es zum mindesten sehr fraglich erscheine, ob die verschiedenen Arten von Granula im Sinne Ehrlichs bestimmte, wesentlich verschiedene Zellarten charakterisieren.

Schwarz (63, 64) glaubte diese Frage dadurch entscheiden zu können, dass er untersuchte, ob die Leukocyten, die in der Kernteilung begriffen waren oder eben aus der Teilung hervorgegangen waren, bereits die spezifischen Granula enthalten. Er ging von der Annahme aus, dass, falls es gelänge, in solchen eben aus der Teilung hervorgegangenen, also zweifellos jungen Zellen bereits die spezifischen Granula nachzuweisen, nicht mehr die Rede von dem „Heranreifen“ der Zellen sein könne, dass vielmehr damit bewiesen wäre, dass jede Art granulohaltiger Zellen eine besondere Generation darstelle, die als solche bereits entstehe und daher nicht von einer anderen Art abgeleitet werden könne. Bei Untersuchung des Kaninchenknochenmarkes, das durch bakterielle Substanzen zu stärkerer Proliferation angeregt worden war, fand er nun, dass tatsächlich jede Zellart des Knochenmarkes sich mitotisch teile, und er schliesst daraus, dass jede Zellart des Markes ihre eigene Generation habe, dass also eine Reifung von Lymphocyten zu den granulierten Zellen oder eine Reifung von ϵ -Zellen (neutrophile Zellen) zu den α -Zellen (eosinophile Zellen) nicht besteht. In demselben Gedankengang bewegen sich die Untersuchungen Hellys, der auf ähnlichem Wege zu den gleichen Schlüssen kommt.

So interessant diese Untersuchungen sind, so reichen sie nicht aus, um die angegebenen Schlussfolgerungen zu beweisen. Dass in teilungsfähigen Zellen oder in jungen Teilungsprodukten Granulationen nachweisbar sind, beweist höchstens, dass die Granula keine Degenerationsprodukte sind, denn es wäre widersprechend anzunehmen, dass degenerierende Zellen sich noch karyokinetisch vermehren.

Es ist aber damit nicht widerlegt, dass solche Granula, falls sie Stoffwechselprodukte der Zellen darstellen, nicht auch in einem späteren Stadium der Entwicklung der Zellen auftreten können, und ist noch weniger widerlegt, dass diese Granula ihr mikrochemisches Verhalten nicht im Laufe der Zeit ändern können, so dass beispielsweise aus neutrophil granulierten vielleicht durch Aufnahme von Hämoglobin oder andersartige Veränderungen eosinophile Zellen werden, wenn auch in einzelnen Zellen zurzeit ihrer Entstehung eosinophile Granula vorhanden sind.

Eine prinzipielle Trennung der verschiedenen Arten granulierter Leukocyten je nach dem Verhalten ihrer Granula erscheint uns demnach einstweilen noch unbewiesen, während andererseits das konstante Fehlen von Protoplasma-granulationen im Lymphocytenleib bei Anwendung der Ehrlichschen Triacidfärbung einen charakteristischen Unterschied zwischen den Lymphocyten und den übrigen Leukocyten bildet und zu einer Trennung dieser beiden Zellarten zu berechtigen scheint. Dass bei Anwendung der

Romanowskischen Färbung vereinzelte „Granula“ auch in den Lymphocyten auftreten, kann eine derartige Trennung nicht hindern. Hierzu kommen noch die bereits besprochenen durchgreifenden histologischen Unterschiede in dem Bau, der Form und der Färbbarkeit der Zellkerne bei den Lymphocyten einerseits, den übrigen Leukocyten andererseits. In demselben Sinne ist auch ein Befund verwertbar, der bereits von Brandenburg und neuerdings von Meyer (37) erhoben wurde, dass nämlich in den polymorphkernigen Leukocyten und wahrscheinlich auch in den einkernigen Leukocyten ein durch Wasser auslaugbarer Körper enthalten ist, welcher Guajaktinktur ohne Gegenwart von Superoxyden bläut, während dieser Körper den Lymphocyten fehlt.

Zusammenfassung.

Eine zusammenfassende Betrachtung der morphologischen Eigenschaften der Leukocyten führt uns also trotz der möglichen Bedenken gegen die Spezifität der Zellgranula zu einer Bestätigung der von Ehrlich mit Nachdruck vertretenen Anschauung, dass die Lymphocyten eine von den übrigen Leukocyten verschiedene Zellart darstellen. Es lässt sich auch nichts dagegen einwenden, erstere als ungranulierte Zellen den granulierten gegenüberzustellen, solange die Bedeutung der Wolff-Michaelisschen Azurgranula nicht näher erforscht ist. Ob aber die verschieden granulierten Leukocyten im Sinne Ehrlichs differente und voneinander zu trennende Zellarten darstellen, muss einstweilen noch unentschieden bleiben. Trotzdem möchten wir in Übereinstimmung mit Wolff aus praktischen Gründen an der gebräuchlichen Einteilung und den gebräuchlichen Bezeichnungen der einzelnen Zellformen (je nach dem Verhalten ihrer Granula) festhalten, ohne aber damit für die Spezifität der einzelnen Arten von Granula Stellung nehmen zu wollen.

III. Histogenese der Blutkörperchen.

Von besonderer Wichtigkeit für die im vorigen Kapitel besprochene Frage ist, wie schon mehrfach erwähnt, die Herkunft der einzelnen Leukocytenarten. Es empfiehlt sich aber vor der Besprechung derselben die Entstehung des Blutes im Embryo kurz abzuhandeln. Allerdings können wir zurzeit noch keine vollständig abgeschlossene Darstellung der Entwicklung des Blutes geben, da viele Fragen auf diesem Gebiete noch nicht endgültig gelöst sind und in mancher Hinsicht widersprechende Anschauungen einander gegenüberstehen. Die ältere Literatur über die Entstehung des Blutes (bis zum Jahre 1892) ist in Oppels Sammelreferat ausführlich zusammengestellt.

1. Embryonale Entwicklung des Blutes.

Die geformten Elemente des Blutes entwickeln sich nach v. Koelliker aus den sogenannten Blutinseln, aus Anhäufungen embryonaler, kugelig, farblos, kernhaltiger Zellen, in deren Innerem sich Blutfarbstoff bildet, wodurch sie eine immer stärker werdende gelbe Farbe annehmen und zu den roten Blutkörperchen werden. Die ersten Erythrocyten sind mithin kernhaltig und unterscheiden sich durch Form und Grösse wesentlich von den entsprechenden Gebilden des erwachsenen Tieres oder Menschen. Sie sind rund, kugelig oder ellipsoid, etwa $1\frac{1}{2}$ mal so gross als normale rote Blutkörperchen oder noch grösser und sind sehr hämoglobinreich.

Aus den Blutinseln geraten die peripheren Zellen in das strömende Blut und vermehren sich hier durch Karyokinese. Nach Koelliker findet man in der frühesten embryonalen Entwicklung die reichlichsten Teilungsformen kernhaltiger roter Blutkörperchen im strömenden Blut, das zu dieser Zeit weisse Blutkörperchen noch nicht enthält. Dieselben treten erst später im Blut auf, anfangs nur vereinzelt, später gleichzeitig mit der Entwicklung der Lymphdrüsen in grösserer Zahl. Ihre ursprüngliche Abstammung und Herkunft sowie ihre Entstehungsart sind aber zur Zeit noch völlig unklar. Sie werden gewöhnlich vom mittleren Keimblatt und zwar entweder von embryonalen Bindegewebszellen oder von den Endothelzellen der Gefässe in den blutbildenden Organen abgeleitet; insbesondere trat Koelliker für die Abstammung der Blutzellen von den Endothelzellen ein. Zur Zeit, da man die ersten Leukocyten im embryonalen Blut beobachtet, kann man bereits unter denselben Lymphocyten und grössere einkernige Leukocyten unterscheiden.

Wie erwähnt, findet in der ersten Zeit der Entwicklung die stärkste Vermehrung der roten Blutkörperchen im strömenden Blut statt, später übernimmt auch die Leber, dann die Milz und Thymus und endlich auch das Knochenmark die Blutbildung; letzterem fällt diese Funktion auch während des ganzen extrauterinen Lebens zu, indem es als rotes Knochenmark auch beim Erwachsenen die Bildung der roten Blutkörperchen sowie eines grossen Teiles der geformten Elemente des Blutes überhaupt besorgt.

Während die ersten roten Blutkörperchen, wie eben besprochen, durchwegs kernhaltig sind, findet man bereits im zweiten Embryonalmonat auch kernlose rote Blutkörperchen, die aus ersteren hervorgehen und an Zahl immer reichlicher werden. Zugleich werden die kernhaltigen Erythrocyten (Erythroblasten) im kreisenden Blut immer spärlicher und lassen sich vorzugsweise nur mehr in den genannten blut-

bildenden Organen nachweisen. Die verschiedenen Anschauungen über die Entstehung kernloser aus kernhaltigen roten Blutkörperchen, also über den Verlust der Kerne der Erythroblasten, wurden bereits S. 366 besprochen.

Mit diesen Anschauungen über die Entstehung der Blutzellen, die im wesentlichen durch die Untersuchungen Koellikers gewonnen wurden, deckt sich der Hauptsache nach auch die Vorstellung Engels über die Entwicklung der Blutkörperchen.

Nach Engel entstehen zuerst grosse, kugelförmige Zellen mit einem relativ kleinen Kern und viel Hämoglobin im Protoplasma. Diese Zellen nennt er Metrocyten erster Generation. Sie vermehren sich durch Kernteilung und es bilden sich aus ihnen die Metrocyten zweiter Generation. Letztere teilen sich in a) kernlose rote Blutkörperchen, meist Megalocyten; b) kernhaltige rote Blutkörperchen, Normoblasten, pathologisch Megaloblasten. Aus der Gruppe b) werden 1. kernlose rote Blutkörperchen, Erythrocyten, pathologisch Megalocyten; 2. a) Leukocyten, β) Übergangsformen, γ) Blutplättchen.

Als bemerkenswert sei hervorgehoben, dass Engel rote und weisse Blutkörperchen aus einer gemeinsamen Stammform sich entwickeln lässt, eine Anschauung, die im wesentlichen mit der Lehre Koellikers und der gleich zu besprechenden Auffassung Saxers übereinstimmt und, wie wir später sehen werden, auch von mehreren Autoren für die postembryonale Entwicklung des Blutes vertreten wird. Es sei hier in Kürze erwähnt, dass auch nach den Untersuchungen H. F. Müllers eine einkernige, hämoglobinfreie Zelle die gemeinsame Urform für rote und weisse Blutkörperchen darstellt, aus welcher sich durch Mitose beide Arten von Blutzellen entwickeln. Ebenso gehen nach den Beobachtungen Mossos bei den Vögeln die Leukocyten aus den roten Blutkörperchen hervor.

Allerdings ist die Abstammung der Leukocyten und Erythrocyten in ihrer embryonalen Entwicklung von einer gemeinsamen Urform noch keineswegs erwiesen. Unter den zahlreichen Autoren, die die gegenteilige Anschauung vertreten, seien Bizzozero, v. d. Stricht und Löwit genannt. Letzterer namentlich unterscheidet zweierlei durch ihre Kernform vom Beginn ihrer Entwicklung angefangen bereits unterschiedene Bildungszellen, Leukoblasten und Erythroblasten, aus welchen vollständig getrennt Leukocyten, beziehungsweise Erythrocyten hervorgehen.

In einer neueren Arbeit stellt Saxer (56) die Entwicklung der Blutkörperchen in folgender Weise dar: als gemeinsame Stammform der roten und farblosen Blutzellen sind selbständige, lokomotionsfähige,

bereits sehr frühzeitig in den Organen des Embryo auftretende Elemente nachweisbar („primäre Wanderzellen“). Diese Wanderzellen sind ganz verschieden von den Elementen des Bindegewebes. Auch eine Umwandlung von Endothelzellen in Wanderzellen ist im Verlaufe der späteren Entwicklung nicht nachweisbar. An diesen Wanderzellen lassen sich verschiedene Entwicklungsreihen nachweisen: 1. Umwandlung in vielkernige Riesenzellen, aus welchen durch Verschmelzung der Kerne die Riesenzellen mit Lochkernen und mit grossen, gelappten Kernen (Megakaryocyten) hervorgehen und aus welchen sich wahrscheinlich wieder einkernige Zellen bilden, welche die Bedeutung von indifferenten Wanderzellen besitzen; 2. gehen die primären Wanderzellen ebenso wie die eben erwähnten, einkernigen Zellen über in Zellen mit einfachem Kerne von verschiedener Grösse; 3. neben der mitotischen Kernteilung kommt auch direkte Zellteilung vor. Alle diese Elemente bilden in den frühen Entwicklungsstadien ausschliesslich rote Blutkörperchen. Mit der beginnenden Umwandlung in solche (durch allmähliche Hämoglobinfärbung) scheint die Beweglichkeit aufzuhören. Besonders zahlreiche Wanderzellen sammeln sich namentlich in den sogenannten blutbildenden Organen an (Nabelblase, Leber), und derselbe Prozess scheint während der ganzen späteren Entwicklung im Knochenmark stattzufinden. Dieselben primären Wanderzellen liefern die farblosen Blutkörperchen, als deren Bildungsstätte in erster Linie die Thymus, ferner die Lymphdrüsen und das Bindegewebe überhaupt zu betrachten sind; doch lässt sich die Bildung zweifelloser Leukocyten erst in späteren Stadien der Entwicklung nachweisen. Eine fortdauernde Bildung von Leukocyten findet auch im entwickelten Organismus aus präexistierenden Wanderzellen im adenoiden Gewebe (im weitesten Sinne) und im Knochenmark statt. Die verschiedenen Formen der Leukocyten sind demnach einheitlicher Herkunft und können in einander übergehen. Ein Teil derselben behält auch im entwickelten Organismus die Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu bilden, (Markzellen), andere können die Umwandlung in vielkernige und grosskernige Riesenzellen durchmachen.

Es wurde hier zum ersten Male der Megakaryocyten Erwähnung getan. Es sind dies eigentümliche, grosse Zellen mit gelapptem Kerne, eine Art Riesenzellen (Tafel I, Fig. 1, Nr. 4), die in den blutbildenden Organen, vor allem im Knochenmark, vorkommen und deren Bedeutung noch nicht entschieden ist. Ihre Entstehung im Sinne Saxers wurde eben geschildert. Nach Koelliker sind sie als Wucherung des Gefässendothels aufzufassen, nach Sanfelice entstehen sie durch Zusammenfliessen mehrerer Leukocyten, nach Howell, van der Stricht, Kostanecki, Heidenhain sind sie zu beträchtlicher Grösse herangewachsene Leukocyten. Nach Ebner gehen sie im Knochenmark

aus den fixen Zellen des Retikulum hervor und scheinen Phagocyten zu sein, welche die Aufgabe haben, untergehende Blutzellen zu zerstören. Van der Stricht legt besonderen Wert darauf, dass diese Zellen nur bei Säugetieren vorkommen und nicht bei anderen Wirbeltieren, z. B. Vögeln, und glaubt daher, dass sie nur die Aufgabe haben, die ausgestossenen Kerne der roten Blutkörperchen aufzunehmen.

Es sei hier auch erwähnt, dass Dominici, im Gegensatz zu anderen Autoren, die Megakaryocyten scharf von den Myeloplaxen trennt, indem er erstere als Riesenzellen mit einem grossen Kerne charakterisiert, der zwar gelappt ist, aber nicht in einzelne Stücke zerfällt, während die Myeloplaxen Riesenzellen mit mehreren getrennten Kernen darstellen.

Die Myeloplaxen stehen in inniger Beziehung zum Knochenwachstum, beziehungsweise Abbau und gelangen nicht in das Blut, während die Megakaryocyten unter Umständen ausgeschwemmt werden.

2. Entwicklung der Blutkörperchen im extrauterinen Leben.

a) Entwicklung der roten Blutkörperchen.

Die Entwicklung der roten Blutkörperchen im postembryonalen Leben wird heute wohl ziemlich allgemein auf Grund der Neumannschen Lehre ins rote Knochenmark verlegt. Dasselbe ist in der Jugend in allen Röhrenknochen vorhanden, während es später nur in den platten und kurzen Knochen erhalten bleibt. Nach Bizzozero und Salvioli ist auch die Milz im extrauterinen Leben als blutbildendes Organ anzusehen.

Nach Ansicht mehrerer Autoren (Dominici, Hirschfeld, Askanazy u. a.) können aber unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen jene Organe, die während des embryonalen Lebens die Blutbildung besorgen, also vor allem Milz und Leber, ihre hämatopoetische Funktion wieder aufnehmen. Die Entstehung der roten Blutkörperchen kann in zweifacher Weise vor sich gehen: 1. Indem sich kernhaltige rote Blutkörperchen, Erythroblasten, mitotisch teilen und so zwei junge kernhaltige rote Blutkörperchen bilden (homoioplastische Bildung nach Pappenheim), 2. indem aus farblosen Mutterzellen durch Hämoglobinaufnahme in analoger Weise wie während der embryonalen Entwicklung rote Blutkörperchen entstehen. Pappenheim, der in gleicher Weise Erythrocyten aus basophilen Lymphocyten hervorgehen lässt, bezeichnet diese Entstehungsart als heteroplastische Neubildung; auch Grawitz hält diesen Entstehungsmodus für sehr wahrscheinlich.

β) Entwicklung der weissen Blutkörperchen.

Was die Entstehung der weissen Blutkörperchen anlangt, so wurde von jeher das lymphoide Gewebe als Quelle derselben angesehen. Bezüglich der Milz, die früher gleichfalls als Ursprungsort der Leukocyten angenommen wurde, haben neue Forschungen zu einem gegenteiligen Resultat geführt.

Die Untersuchungen Kurloffs an Meerschweinchen nach Milzexstirpation sowie die Beobachtungen an Menschen nach Milzexstirpation oder in den seltenen Fällen von angeborenem Mangel der Milz bestätigen die Schlussfolgerung Ehrlichs, dass die Bedeutung dieses Organs für die Produktion der weissen Blutkörperchen keineswegs erheblich sein kann.

Entwicklung der Lymphocyten.

Die vollständige histologische Übereinstimmung zwischen den Parenchymzellen der Lymphdrüsen und den echten Lymphocyten des strömenden Blutes, sowie die Ergebnisse histologischer Untersuchungen (Nachweis der Entstehung der Lymphocyten aus den Zellen der Flemmingschen Keimzentren durch Karyokinese) sprechen mit Sicherheit dafür, dass die Lymphdrüsen die Ursprungsstätte der Lymphocyten sind.

Dieselben entstehen aber nicht nur in den Lymphdrüsen, sie werden vielmehr im gesamten lymphadenoiden Gewebe des Körpers gebildet. Beobachtungen an gewissen pathologischen Fällen, in welchen eine auffallende Vermehrung der Lymphocyten im strömenden Blute bei ausschliesslicher oder fast ausschliesslicher Affektion des Knochenmarkes gefunden wird, sprechen dafür, dass sich auch im Knochenmark normalerweise bereits wie in anderen Organen (Lunge, Leber, Niere) Lager lymphatischen Gewebes finden, wobei es allerdings mangels vorliegender Beweise dahingestellt bleiben muss, ob physiologischerweise bereits Lymphocyten im Knochenmark entstehen. Für diese Annahme sind vielleicht die Versuche von Biedl und Decastello verwertbar, welche bei Hunden eine Lymphfistel am Ductus thoracicus anlegten, um den Eintritt der Lymphocyten aus den Lymphdrüsen auf dem Wege der Lymphbahn zu verhindern, und dabei in einem Teil der Versuche auch die Milz exstirpierten. Die Autoren fanden bei diesen Versuchen zunächst eine vorübergehende Abnahme der Lymphocyten im Blute, die aber von einer Vermehrung derselben gefolgt war. Es scheinen also diese Versuche dafür zu sprechen, dass auch physiologischerweise bereits Lymphocyten aus dem Knochenmark in das Blut abgegeben werden können. Allerdings ist gegen die Versuche Biedls und Decastellos der Einwand zu machen, dass nach den Untersuchungen

Schuhmachers die Lymphocyten aus den Lymphdrüsen direkt ins Blut einwandern können, ohne die Lymphwege zu passieren. Dieser Autor zählte nämlich in den zu- und abführenden Blutgefässen von Lymphdrüsen die Lymphocyten und fand in letzteren eine wesentliche Vermehrung derselben, konnte überdies durch histologische Untersuchung das Übertreten der Lymphocyten in die Blutbahn direkt nachweisen. Es ist uns aber auf Grund verschiedener Erwägungen nicht wahrscheinlich, dass in den Versuchen Biedls und Decastellos die Lymphocyten ausschliesslich auf diesem Wege in die Blutbahn gelangten. Immerhin muss zugegeben werden, dass sichere Beweise für die Entstehung von Lymphocyten im Knochenmark unter physiologischen Bedingungen nicht vorliegen; andererseits muss aber auf Grund der erwähnten Erfahrungen an der Annahme festgehalten werden, dass unter gewissen pathologischen Verhältnissen das Knochenmark auch Lymphocyten zu bilden vermag.

In dieser Formulierung würde die Annahme einer lymphocytenbildenden Tätigkeit des Knochenmarkes auch nicht in Widerspruch zu der Lehre Ehrlichs stehen, derzufolge das Knochenmark die Eigentümlichkeit zeigt, „dass die von ihm produzierten Zellen Träger spezifischer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zu dem Lymphdrüsen-system, das in der ganzen Tierreihe körnchenfreie Zellen führt.“ Dieser Satz könnte eben für die physiologische Leukocytenentwicklung, nicht aber für die Blutbildung unter pathologischen Verhältnissen Geltung haben.

Entwicklung der polymorphkernigen Leukocyten.

Die Entstehung der polymorphkernigen Leukocyten wird allgemein in das Knochenmark verlegt, wenn auch die einzelnen sich hierbei abspielenden Vorgänge zum Teil noch unbekannt sind. Die Entwicklung geht nach Ehrlich in der Weise vor sich, dass aus mononukleären, neutrophilen Leukocyten, den Myelocyten κατ' ἐξοχήν, durch die Übergangsformen polymorphkernige neutrophile Zellen entstehen; in gleicher Weise entwickeln sich die polymorphkernigen eosinophilen Leukocyten aus den einkernigen eosinophilen Zellen, den eosinophilen Myelocyten. Bei dieser Umwandlung ändert sich auch einigermaßen die Beschaffenheit der Granula, indem bei den jungen Granulis eine basophile Quote vorherrscht, die später immer mehr in den Hintergrund tritt. Schur erkennt allerdings die Bedeutung der Basophilie der Granula als Zeichen der Jugend der Zellen mit Rücksicht auf die früher erwähnten Ergebnisse der Methylenblaufärbung reifer polymorphkerniger Leukocyten des Blutes nicht an.

Die geschilderte Entwicklung der Leukocyten läuft nach Ehr-

lich unter normalen Verhältnissen vollständig im Knochenmark ab, so dass im strömenden Blute sich nur die polymorphkernigen neutrophilen, beziehungsweise eosinophilen Leukocyten finden, während die entsprechenden einkernigen Zellen und Übergangsformen normalerweise sesshafte Elemente des Knochenmarkes sind. So entsteht mithin die Hauptmasse der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmark und tritt fertig gebildet in die Blutbahn über.

Für einen erheblich kleineren Teil der polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten nimmt Ehrlich eine Entstehung erst innerhalb der Blutbahn aus jenen grossen mononukleären, ungranulierten Leukocyten an, die früher erwähnt wurden; durch Ausbuchtung des Kernes und Bildung einzelner neutrophiler Granula im Protoplasma entstehen die Übergangsformen, aus welchen wieder polymorphkernige Leukocyten hervorgehen, die von den im Knochenmark entstandenen nicht zu unterscheiden sind. Auch diese nicht gekörnten, grossen einkernigen Leukocyten dürften nach Ehrlich grösstenteils im Knochenmark entstehen, doch ist ihre Herkunft noch nicht völlig sichergestellt.

Ehrlich trennt also sowohl morphologisch als auch histogenetisch die Lymphocyten scharf von den übrigen Leukocyten, indem er erstere als ungranulierte Elemente charakterisiert und ausschliesslich aus den Lymphdrüsen herleitet, die granulierten Leukocyten aber aus Knochenmarkszellen hervorgehen lässt. Seiner Auffassung zufolge wäre ein Teil der im normalen Blut bereits vorhandenen grossen einkernigen Leukocyten (grosse mononukleäre Leukocyten Ehrlichs und Übergangszellen), ein Vorstadium der polymorphkernigen Leukocyten und mithin als unfertige Zellen anzusehen.

Von verschiedener Seite wurde nun darauf hingewiesen, dass es nicht zu verstehen sei, warum derartige unreife Entwicklungsstadien normalerweise in das strömende Blut gelangen, und dass dieser Vorgang auch in Widerspruch zu der eben angeführten Anschauung Ehrlichs stehe, dass die sonstigen Vorstadien der polynukleären Leukocyten, die einkernigen granulierten Myelocyten, sich normalerweise nicht im Blut, sondern nur im Knochenmark finden. Diesen Einwänden gegenüber ist aber darauf Gewicht zu legen, dass die Vorstellung, dass die fraglichen Zellen auch noch im strömenden Blut entwickelungs- und differenzierungsfähig sind, nicht gleichbedeutend damit ist, dass es sich hierbei um unreife Zellen handelt.

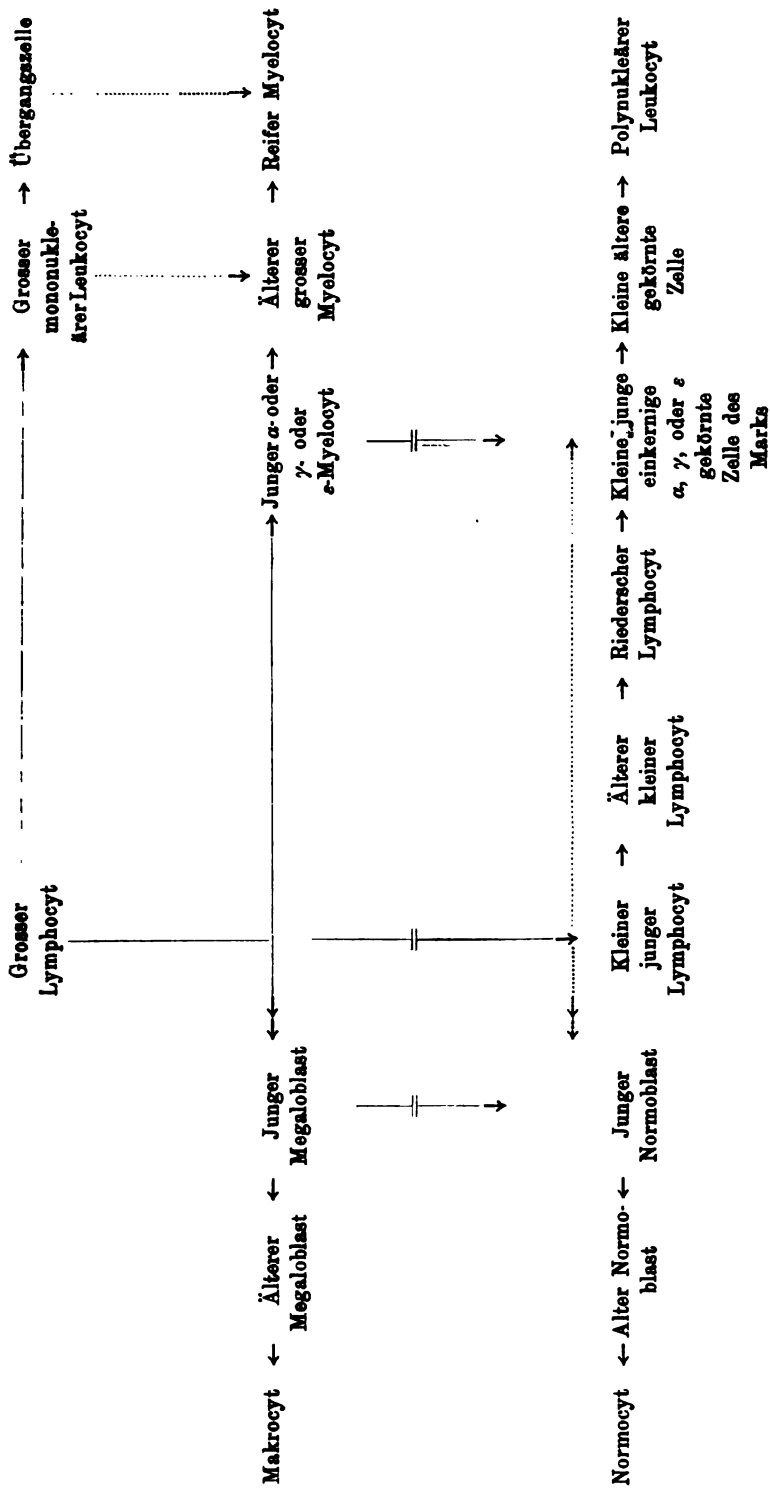
Den vermeintlichen Widerspruch in der Lehre Ehrlichs sucht Pappenheim in „folgestrenger Durchführung seiner eigenen“ (sc. Ehrlichs) „Prinzipien“ dadurch zu korrigieren, dass er die grossen einkernigen Leukocyten im Gegensatz zu Ehrlich, der diese Zellen,

wie bereits mehrfach erwähnt, scharf von den Lymphocyten trennt, diesen zuzählt und aus denselben wieder nur Lymphocyten hervorgehen lässt. Er erkennt also, indem er streng an den Ehrlichschen Grundsätzen festhält, die von Ehrlich selbst zugestandene Ausnahme nicht an, dass nämlich in dem einen Falle aus ungranulierten Zellen granuliert hervorgehen können, sondern lässt aus ungranulierten Zellen wieder nur ungranulierte, die granulierten Zellen aber nur aus granulierten entstehen. Er gibt jedoch zu, dass er zur Durchführung dieses Prinzips „den Begriff des traditionellen Lymphocyten“ erweitern und diese Bezeichnung allen Zellen beilegen muss, „die wie die typischen Lymphocyten granulationsloses, basophiles Protoplasma führen, ganz gleich welchen morphologischen Habitus sie im übrigen führen“.

Wir haben schon eingangs ausgeführt, dass eine derartige Zusammenfassung der Lymphocyten und grossen einkernigen Leukocyten mit Rücksicht auf die morphologischen (histologischen) Unterschiede beider Zellarten nicht durchführbar ist, und uns gegen die Benennung der grossen einkernigen Leukocyten als Lymphocyten ausgesprochen, ein Standpunkt, der, wie bereits bemerkt, auch von anderen Autoren geteilt wird und sich, wenn auch nur teilweise, mit demjenigen Ehrlichs deckt.

Während, wie hier auseinandergesetzt, Pappenheim für das Blut des erwachsenen normalen Menschen streng an der Auffassung Ehrlichs festhält, ja dieselbe noch konsequenter ausbaut, als dieser selbst es tut, und „jedes Ineinandergreifen einer Leukocytenform in eine andere innerhalb des normalen Blutes“ ablehnt, kommt er bezüglich der Entwicklung der einzelnen Leukocytenarten zu einem von der Ehrlichschen Lehre wesentlich abweichenden Ergebnis. Auf Grund seiner Untersuchungen kann er eine histogenetische Trennung der granulierten und ungranulierten Leukocyten nicht zugeben, vielmehr stellt er den Satz auf, „dass jede farblose Zelle des Blutes zum mindesten myelogenen Ursprungs sein könne“. Er gelangt zu einem Schema der Entwicklung der Blutkörperchen, an dessen Spitze als „Hämatogonie, als gemeinsame Stammform“, jene Zelle steht, die er im Sinne der eben mitgeteilten Definition als grossen Lymphocyten bezeichnet und aus der er alle Zellen des Blutes hervorgehen lässt. Es sind also „alle zellulären Elemente des normalen Blutes des erwachsenen Menschen reife Gebilde“, die nicht ineinander übergehen können, oder mit anderen Worten, er unterscheidet „verschieden differente und differenzierte Leukocytenformen, die sämtlich Glieder einer Familie sind, von einer Grundform sich herleiten, aber, wenn einmal differenziert, den spezifisch erworbenen Artcharakter konstant festhalten und auch auf ihre Zellteilungsprodukte vererben“.

Sein Schema ist folgendes:



—|→ = homoplastische Differenzierung durch Zellteilung
..... = unter Umständen mögliche Entwicklung

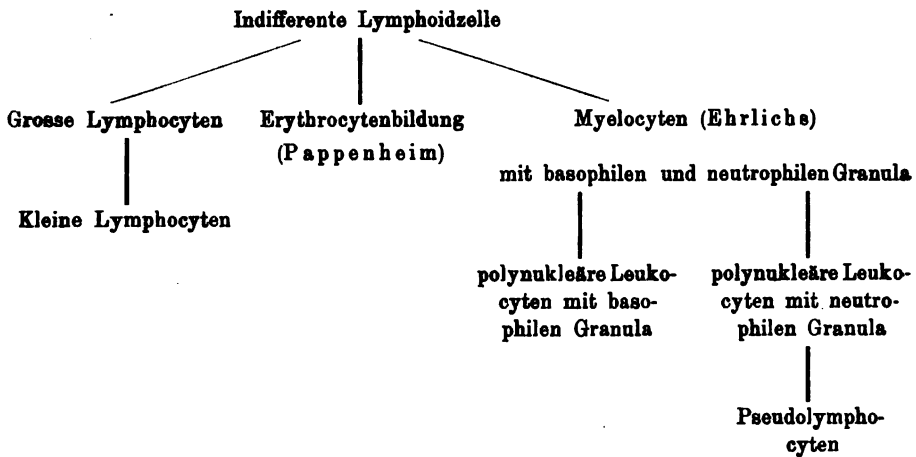
---> = direkte cytogenetische Altersentwicklung
-> = direkte heteroplastische Transformation

Naegeli (42) trennt im Gegensatz zu Pappenheim die Lymphocyten vollständig von den körnchenfreien Markzellen (also von den grossen einkernigen Leukocyten), die er für spezifische Knochenmarkselemente erklärt und für die er die Bezeichnung Myeloblasten vorschlägt. Sie sind die Vorstufen der Myelocyten und vielleicht auch anderer Knochenmarkselemente, nicht aber der Lymphocyten. Er beschreibt sie als „granulafreie Knochenmarkszellen mit netzförmigem, gebuchtetem Kern, der keine Nucleoli besitzt, sich stärker basophil verhält als das Protoplasma. Die Grösse der Myeloblasten schwankt von Lymphocytengrösse (und dann Lymphocyten sehr ähnlich) bis zur Myelocytengrösse (dann von Myelocyten nur durch die völlige Abwesenheit von Granula verschieden). Die kleineren Formen haben rundliche, chromatinreichere Kerne, die grösseren relativ grosse, ovale Kerne bei reichlicherem Protoplasma.“

Dass Zellen der beschriebenen Art normaler Weise im Knochenmark vorkommen, erscheint uns aus vielen Gründen sehr wahrscheinlich, doch können wir keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen, dass diese Zellen „Vorstufen der Myelocyten“ sind. Des weiteren wäre hervorzuheben, dass nach der mitgeteilten Anschauung Nägelis im Knochenmark keine Lymphocyten entstehen, was, wie bereits ausgeführt, wohl für die Blutbildung unter physiologischen, nicht aber unter pathologischen Verhältnissen Geltung haben kann.

In vieler Beziehung der Pappenheim'schen Lehre ähnlich, wenn auch in manchen Punkten abweichend sind die Anschauungen Wolffs, die dieser zum Teil gemeinsam mit Michaelis (38) entwickelt hat. Nach der Auffassung Wolffs besitzt jeder Zelltypus für sich eine absolute Spezifität, d. h. die differenzierte Zelle bleibt, was sie ist, und kann durch Mitose nur ihresgleichen produzieren. Alle Blutzellen können also durch Mitose aus morphologisch gleichen Zellen entstehen, sie können aber andererseits auch aus indifferenten, noch undifferenzierten, aber differenzierungsfähigen Zellen hervorgehen. Wolff unterscheidet nämlich unter den Lymphocyten zwei Zellarten, 1. den eigentlichen Lymphocyten, welcher die bekannten morphologischen Eigenschaften darbietet und sich nicht mehr weiter entwickelt, und 2. jene Zellen, welche die morphologischen Eigenschaften eines Lymphocyten haben, aber noch differenzierungsfähig sind. Diese letztere Zellform bezeichnet er als indifferente Lymphoidzelle; sie kann einerseits echte Lymphocyten, andererseits Myeloidzellen bilden. Wolff gelangt demnach zu nebenstehendem Schema.

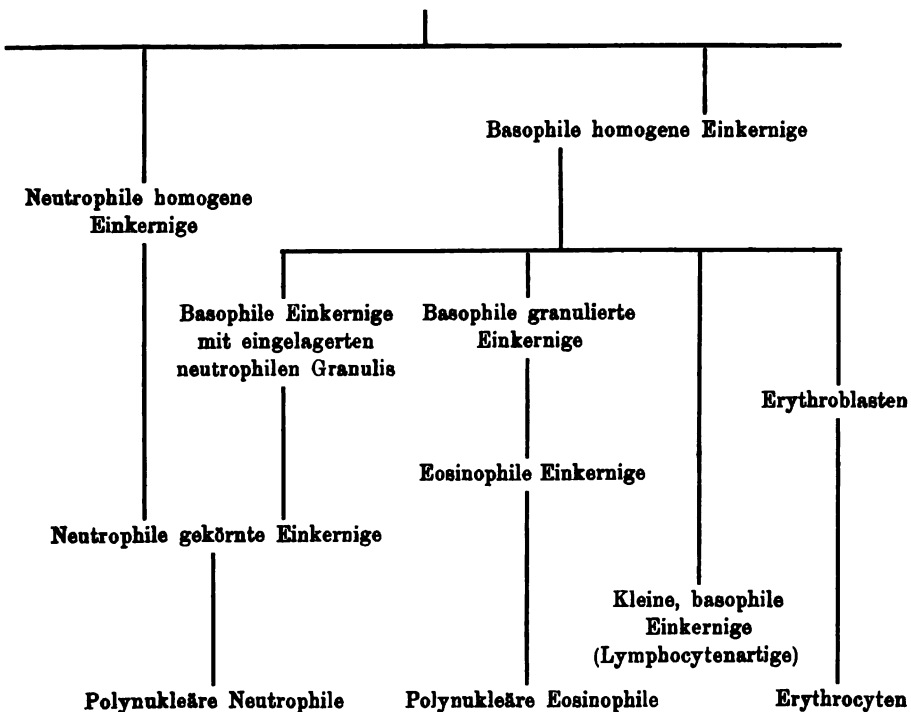
Grawitz steht im wesentlichen vollständig auf dem Standpunkt Pappenheim's; er unterscheidet zwei Typen von Leukocyten, 1. solche mit homogenem Leib und 2. die granulierten Leukocyten. Er lehnt es aber entschieden ab, die erste Gruppe als „lymphoide“ oder „lympho-



tische“ Gruppe der zweiten als „myeloide“ Gruppe gegenüberzustellen, da auch die erste Gruppe aus dem Mark hervorgehen kann. Sein Schema der Leukocytenentwicklung ist im wesentlichen dem Pappenheims gleich und lautet folgendermassen:

Grosse einkernige homogene Stammzelle.

(Eine grosse Zelle mit schwach basophilem Protoplasma, das oft zerklüftet aussieht mit einem äusserst blassen chromatinarmen Kern. Diese Zellen sind als grosse Lymphocyten (Ehrlich, Fränkel), Markzellen (Troje), unreife Zellen (Grawitz), Myeloblasten (Naegeli), vergl. S. 372, bezeichnet worden. Ihre weitere Entwicklung erfolgt in folgender Weise:)



Auch Türk (65, 66)¹⁾ nimmt an, dass alle Blutzellen sich von einer gemeinsamen Stammzelle ableiten, als welche eine grosse einkernige Zelle mit ungranuliertem, basophilem Protoplasma anzusprechen ist. Aus dieser gehen durch Differenzierung ausserordentlich verschiedene Endprodukte, eben die verschiedenen Leukocytenarten des Blutes, hervor. In das kreisende Blut gelangen normalerweise nur reife Endprodukte, während es bei pathologischen Wucherungen auch zur Ausschwemmung unreifer, sonst fixer Gewebelemente in das Blut kommen kann. Die Vorstellungen Türks über die Entwicklung und Differenzierung der einzelnen Elemente des lymphatischen und myeloiden Systems decken sich im wesentlichen vollständig mit den eben mitgeteilten Anschauungen Pappenheims und Grawitz'.

Bezüglich der Frage nach dem Ursprung der verschiedenen Leukocytenarten müssen auch die Befunde Marchands Erwähnung finden, der den Nachweis führt, „dass die Blutgefässe regelmässig von einer Anzahl Zellen begleitet sind, die die Fähigkeit besitzen, Elemente von der Beschaffenheit der Lymphocyten und der grossen einkernigen Leukocyten zu produzieren . . . , dass ferner die Möglichkeit vorliegt, dass diese Zellen in die Blutbahn gelangen (wie beim Embryo und gewöhnlich in den blutbildenden Organen) und auf diese Weise wirkliche Leukocyten bilden.“ Er bezeichnet diese Zellen als leukocytoide Zellen.

Zusammenfassung.

Überblicken wir zusammenfassend die derzeitigen Anschauungen über die embryonale und postembryonale Entwicklung der weissen Blutkörperchen, so ergibt sich als erste Schlussfolgerung, dass eine histogenetische Trennung verschiedener Leukocytenarten im Sinne Ehrlichs je nach dem Ort ihrer Entstehung nicht anerkannt werden kann, dass also in dieser Hinsicht ein prinzipieller Unterschied zwischen den Lymphocyten und den übrigen Leukocyten nicht besteht.

Es zeigen ferner die neueren Untersuchungen ziemlich übereinstimmend, dass eine Weiterentwicklung der Lymphocyten zu den übrigen Leukocytenformen im Blut des normalen erwachsenen Menschen nicht stattfindet. Es sei hier in Kürze darauf hingewiesen, dass frühere Autoren, von der gegenteiligen Vorstellung ausgehend, die verschiedenen Arten weisser Blutkörperchen als eine einheitliche Zellart auffassten und insgesamt von den Lymphocyten herleiteten. So hat bereits Virchow die mehrkernigen Leukocyten als Abkömmlinge der Lymphocyten aufgefasst, die gleiche Anschauung hat Flemming vertreten, auch Gul-

¹⁾ Die eben im Erscheinen begriffene Monographie Türks konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

land betrachtete die verschiedenen Leukocytenarten als verschiedene Entwicklungsstadien der Lymphocyten. Von derselben Vorstellung ging, wie bereits erwähnt, Uskoff aus, der in den einzelnen Leukocytenarten verschiedene Altersstufen der Lymphocyten erblickte, und auch Fraenkel und Benda leiteten die verschiedenen Leukocytenarten von den Lymphocyten ab. Diese Auffassung wurde durch die neueren Untersuchungen als unrichtig erwiesen, denen zufolge eine weitere Differenzierung der echten (kleinen) Lymphocyten im Blute des erwachsenen Menschen nicht mehr stattfindet.

Was nun die Entstehung der verschiedenen Leukocytenformen anlangt, so ist dieselbe auch heute noch in den meisten Punkten ungeklärt. Wie früher auseinandergesetzt wurde, liegen derzeit noch keine sicheren Kenntnisse über die erste Anlage der weissen Blutkörperchen vor, doch ist es nach einzelnen Befunden wahrscheinlich, wenn auch keineswegs erwiesen, dass sie gemeinsam mit den roten Blutkörperchen aus denselben Zellen hervorgehen und dass insbesondere die verschiedenen Leukocytenarten im embryonalen Leben gemeinsamer Herkunft sind.

Ebenso ist die Entstehung der einzelnen Leukocytenformen im postembryonalen Leben keineswegs geklärt. Während Ehrlich und einige andere Untersucher für jede Leukocytenart eine getrennte Abstammung annehmen, derart, dass eine bestimmte Leukocytenform sich immer nur aus Zellen der gleichen Art entwickelt, erkennen andere (Arnold, Hesse), eine derartige Trennung überhaupt nicht an, indem sie die einzelnen Leukocytenarten ineinander übergehen lassen. Gleichsam eine vermittelnde Rolle nehmen jene Autoren (Pappenheim, Grawitz, Michaelis und Wolff u. a.) ein, welche die Leukocyten im strömenden Blut wohl als fertige, reife Gebilde anerkennen, die nicht mehr ineinander übergehen können, dieselben aber in ihrer Entwicklung von einer gemeinsamen Stammform herleiten. Eine definitive Entscheidung der Frage, ob die verschiedenen Leukocytenarten getrennter oder gemeinsamer Herkunft sind, ist aber bisher nicht erbracht worden, die vorliegenden Anschauungen, Stammtafeln usw. stellen nur mehr weniger gut begründete Hypothesen dar.

Sehen wir von dieser Frage zunächst ab, so ist bezüglich der einzelnen Leukocytenformen des normalen Blutes, also der Lymphocyten, der grossen einkernigen und der polymorphkernigen (verschieden granulierten) Leukocyten sichergestellt, dass die Lymphocyten aus dem gesamten lymphatischen Gewebe hervorgehen und daselbst innerhalb der Flemmingschen Keimzentren entstehen und dass die polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark stammen. Bezüglich der im normalen Blut relativ spärlich vorhandenen grossen, einkernigen

Leukocyten scheint es mir nach den vorliegenden Befunden und nach den morphologischen Eigenschaften dieser Zellen am wahrscheinlichsten, dass sie von den „leukocytoiden“ Zellen Marchands, die im gesamten lymphatischen Gewebe, also auch im Knochenmark, anzunehmen sind, abstammen, möglicherweise vereinzelt auch aus den Flemmingschen Keimzentren der Lymphfollikel, beziehungsweise denselben entsprechenden Gebilden im Knochenmark herzuleiten wären, also in diesem Falle noch nicht zu Lymphocyten umgewandelte Keimzentrumzellen darstellen. Ob dieselben im strömenden Blut noch einer weiteren Differenzierung zu Lymphocyten fähig sind oder nach ihrer Ausschwemmung diese Eigenschaft verloren haben, also entsprechend den Anschauungen Pappenheims gleichfalls bereits fertige, vollständig differenzierte Zellen darstellen, mag unentschieden bleiben, wie ja überhaupt die Deutung dieser Elemente als Keimzentrumzellen nur hypothetisch ist.

Bezüglich der unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen im Blut auftretenden neutrophilen und eosinophilen Myelocyten geht die übereinstimmende Meinung fast aller Untersucher dahin, dass sie Vorstadien der betreffenden im normalen Blut vorhandenen Leukocyten darstellen, die abweichende Ansicht Schurs und Bantis bezüglich der Myelocyten im leukämischen Blut wurde bereits erwähnt. Eine Divergenz der Meinungen besteht nur in der Hinsicht, ob die verschiedenen granulierten Leukocyten auch durchwegs getrennte Zellarten darstellen oder ineinander übergehen können.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, dass die Annahme einer gemeinsamen Stammform, welche die ganze Frage so sehr kompliziert, für das normale Blut vollkommen überflüssig ist. In letzter Linie entwickeln sich sämtliche Zellen des Blutes aus einer Zelle, doch muss die Frage, ob im postembryonalen Leben eine solche Stammform vorhanden ist, offen bleiben. Sie ist vorderhand vollständig unbewiesen, auch widerspricht die Annahme einer solchen den sonstigen pathologisch-anatomischen Erfahrungen, denen zufolge wir eine gemeinsame Stammform für vollkommen differenzierte Zellen im erwachsenen Organismus anderweitig nicht kennen.

Eine kritische Durchsicht der bisher vorliegenden Untersuchungen über die Entstehung des Blutes zeigt, dass die Annahme einer gemeinsamen Stammform vornehmlich durch das Bestreben hervorgerufen wurde, für gewisse unter pathologischen Bedingungen im Blute auftretende Zellen eine Erklärung zu finden. Es sind dies jene bereits früher besprochenen grossen einkernigen Leukocyten des pathologischen Blutes, die teils als grosse Lymphocyten bezeichnet, teils mit verschiedenen Namen belegt wurden. Da fast alle Autoren bei den später noch eingehend zu besprechenden Krankheitsprozessen nur die krankhaft gesteigerte und über-

stürzte Blutbildung berücksichtigen und annehmen, dass infolge derselben unreife Elemente in das Blut abgegeben werden, so waren sie zu der Annahme gedrängt, ein diesen unter pathologischen Bedingungen im Blut auftretenden Zellen entsprechendes Vorstadium der Blutkörperchen bereits in der normalen Entwicklung anzunehmen, das normalerweise nicht in das strömende Blut gelangt, unter gewissen pathologischen Verhältnissen aber eben infolge der überstürzten Blutbildung im kreisenden Blut auftreten kann. Dieses Vorstadium sollte die hypothetische Stammform, Hämatogonie, indifferente Keim- oder Lymphoidzelle, unreife Zelle, Myeloblast usw. sein.

Berücksichtigt man aber, wie später noch ausführlich gezeigt werden soll, dass in diesen Fällen die in Betracht kommenden blutbildenden Organe selbst pathologisch verändert sind und dementsprechend pathologische, „Geschwulstzellen“ ähnliche Zellformen in das Blut abgeben, so entfällt die Notwendigkeit, für dieselben bereits in der normalen Entwicklung ein Paradigma anzunehmen. Um so mehr sind wir aber, wie schon früher besprochen, gezwungen, diese pathologischen Zellformen von den ihnen ähnlichen, ja bisweilen mit den uns derzeit zur Verfügung stehenden Methoden morphologisch vielleicht kaum zu unterscheidenden Zellen des normalen Blutes zu trennen.

Kehren wir nun zu der früher aufgeworfenen Frage nach der Artverschiedenheit der einzelnen Leukocytenformen zurück und betrachten wir zusammenfassend die Ergebnisse der morphologischen und histogenetischen Untersuchungen, so gelangen wir zu einer Bestätigung der wesentlichsten Schlussfolgerung Ehrlichs, dass nämlich Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten voneinander zu trennen sind, in erster Linie auf Grund ihrer durchgreifenden morphologischen Verschiedenheiten, dann auch auf Grund ihrer Entwicklung.

Abweichend von Ehrlich und Pappenheim fassen wir die grossen einkernigen Leukocyten des normalen Blutes als Abkömmlinge der leukocytoiden Zellen Marchands, die im gesamten lymphatischen Apparat, auch im Knochenmark, vorkommen dürften, auf; aber auch soweit sie möglicherweise Keimzentrumzellen entsprechen, sind sie mit den gewöhnlichen Lymphocyten nicht zu identifizieren.

Eine gesonderte Betrachtung müssen unseres Erachtens gewisse grosse einkernige Leukocyten des pathologischen Blutes finden, die in pathologisch veränderten Organen entstehen und pathologische Zellformen darstellen.

Bezüglich der unter pathologischen Verhältnissen im strömenden Blut auftretenden granulierten Elemente, der Ehrlichschen Myelocyten

καὶ ἐξοχῶν, stehen wir insofern auf dem Standpunkte Ehrlichs und der übrigen Autoren, als wir sie gleichfalls als unreife Vorstadien der entsprechenden polymorphkernigen Leukocyten auffassen. Die Frage aber, ob auch die einzelnen durch ihre Granulation unterschiedenen ein- und mehrkernigen Leukocyten verschiedene Zellarten darstellen, muss einstweilen noch offen bleiben.

B. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates.

Einleitung.

Der lymphatische, beziehungsweise hämatopoetische Apparat umfasst die Gesamtheit des im Körper verteilten lymphatischen oder lymphadenoiden Gewebes, in erster Linie also sämtliche Lymphdrüsen (Lymphknoten), die Tonsillen, die Lymphfollikel der Schleimhäute, die lymphatischen Anhäufungen, die sich in verschiedenen Organen in individuell verschiedener Weise finden, z. B. in der Leber, den Nieren, der Lunge etc., ferner die Milz, die Thymus und das Knochenmark.

Zusammengehörigkeit des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates.

Die Berechtigung alle verschiedenen Depots lymphatischen Gewebes zusammenzufassen und als ein einheitliches Organsystem zu betrachten, ergibt sich aus verschiedenen Gründen. Sie ist gegeben durch eine gewisse Übereinstimmung aller dieser Organe in ihrer Entwicklung und in ihrem anatomisch-histologischen Bau. Sie ist ferner gegeben durch eine weitgehende Übereinstimmung ihrer physiologischen Funktion. Wie im vorhergehenden des Näheren ausgeführt wurde, besorgen die Organe des lymphatischen Systems vor allem die Blut- und Lymphbildung. Wenn sich auch die einzelnen Teile desselben in verschiedenem Grade, in verschiedener Weise und entsprechend den einzelnen Lebensperioden zu verschiedenen Zeiten an derselben beteiligen, so nehmen sie doch insgesamt an ihr teil und bleibt die Blutbildung lediglich auf diese Organe beschränkt, die schon aus diesem Gesichtspunkt zu einem besonderen System zusammengefasst werden müssen.

Ebenso wie die Blutbildung fällt dem lymphatischen Gewebe die weitere Aufgabe zu, als Aufnahmestätte und Ablagerungsort schädlicher, körperfremder Stoffe und abgestorbener Zellen zu dienen.

Für die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Depots lymphatischen Gewebes spricht des Weiteren das Vorkommen gewisser Konstitutionen, z. B. des gleich zu besprechenden lymphatischen Habitus,

bei welchem das gesamte lymphoide Gewebe im Körper eine aussergewöhnlich starke Entwicklung aufweist.

Besonders fällt aber für die Auffassung der hier in Betracht kommenden Organe als eines zusammengehörigen Organsystems der Umstand ins Gewicht, dass nach pathologisch-anatomischen Erfahrungen auf verschiedene pathologische Reize der gesamte lymphatische Apparat oder grössere Abschnitte desselben mehr weniger gleichzeitig und so ziemlich in gleicher Weise reagieren. Es wäre hier z. B. darauf zu verweisen, dass bei gewissen Infektionen (Typhus, Sepsis u. a.) Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark in gleicher Weise erkranken, auch an gewisse Formen generalisierter Lymphdrüsentuberkulose wäre zu erinnern. Ganz besonders kommen aber hier die im folgenden eingehend zu besprechenden Primärerkrankungen des in Rede stehenden Organsystems in Betracht, bei welchen die Ausbreitung der Erkrankung nur unter der Annahme einer Zusammengehörigkeit der verschiedenen lymphatischen Organe verständlich wird.

Aus diesen hier nur in Kürze skizzierten Tatsachen ergibt sich unseres Erachtens die Berechtigung, von einem lymphatischen und (unter Berücksichtigung seiner Funktion) hämatopoetischen Apparat zu sprechen und die das ganze System befallenden krankhaften Veränderungen von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus zu betrachten.

Status lymphaticus.

Das lymphatische Gewebe kann, wie bereits erwähnt, individuell verschieden stark entwickelt sein. Einen besonders hohen Grad der Entwicklung erreicht es bei dem sogenannten Status lymphaticus oder Status thymicus, bei welchem das lymphoide Gewebe nicht nur an seinen gewöhnlichen Fundorten auffallend mächtig entwickelt ist, sondern auch an anderen Stellen in grösserer Menge als normalerweise vorhanden ist. Bei solchen Individuen sind also die Lymphdrüsen auffallend gross, die Follikel der Milz hyperplastisch, mit freiem Auge bereits als hanfkorn- bis erbsengrosse weisse Herde sichtbar. Dabei ist die Milz im ganzen vergrössert. In solchen Fällen weist auch das lymphatische Gewebe in den Schleimhäuten eine Massenzunahme auf, so namentlich die Follikel am Zungengrund, in der Schleimhaut des Gaumens und Nasenrachenraumes, ferner die Tonsillen und die Follikel und Plaques der Darmschleimhaut; in letzterer springen dann die dichtgedrängten Follikel bisweilen als hirse- oder hanfkorn-grosse Körner über die Oberfläche vor. Auch findet sich in solchen Fällen stets eine grosse, zweilappige Thymus, die vom unteren Rande der Schilddrüse bis über die Basis des Herzbeutels reicht und auch im vorgeschrittenen Alter noch

durchwegs aus lymphadenoidem Gewebe besteht und nicht durch Fettgewebe substituiert ist.

Bei der histologischen Untersuchung erweist sich der lymphatische Apparat in diesen Fällen überaus zellreich, zeigt aber im wesentlichen einen vollkommen normalen Aufbau. Die einzelnen Abschnitte des lymphatischen Apparates weichen von der Norm lediglich durch die reichlichere Entwicklung des lymphadenoiden Gewebes ab, welches aber durchwegs die normale Zusammensetzung aufweist.

Arnold Paltauf¹⁾, der zuerst auf diese allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Apparates, die auch nicht selten mit einer Hypoplasie des Gefässsystemes zusammentrifft, hingewiesen hat, erblickt hierin den Ausdruck einer lymphatisch-chlorotischen Konstitution, welche mit einer besonderen Empfindlichkeit (Vulnerabilität) des Herzens vergesellschaftet ist, woraus sich plötzliche Todesfälle von Kindern sowohl als von Erwachsenen, die mit dieser Konstitution behaftet sind, erklären. Dieser Befund wurde später mehrfach bestätigt, so von Kundrat, Laub u. a.; eine grössere Literaturzusammenstellung findet sich in dem Referate Friedjungs²⁾.

Überblicken wir die Systemerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates, so finden wir unter denselben auch Krankheitsbilder, die durch den Blutbefund oder durch Eigentümlichkeiten im anatomischen Bilde nur scheinbar voneinander geschieden sind. So werden auf Grund des Blutbefundes die Leukämie und die Pseudoleukämie als selbständige Erkrankungen einander gegenübergestellt, ebenso wird lediglich auf Grund der eigentümlichen Farbe der Geschwülste das Chlorom als selbständige Erkrankungsform aufgefasst etc. Die neueren anatomisch-histologischen Untersuchungen lehren aber, dass einzelne einschlägige Prozesse nicht besondere Erkrankungsformen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates darstellen, sondern nur unter einseitiger Betonung eines Symptoms willkürlich von anderen, im Wesen identischen Prozessen abgegrenzt wurden. So ist, wie sich aus den weiteren Ausführungen ergeben wird, eine Trennung der Pseudoleukämie von der lymphatischen Leukämie unbegründet, da bei beiden Erkrankungen die gleiche anatomische Veränderung vorliegt und nur quantitative Verschiedenheiten des qualitativ gleichen Blutbefundes bestehen. Ebenso hat nach den Ergebnissen neuerer Untersuchungen das Chlorom keine einheitliche, gleichmässige Histogenese und stellt keine eigene Erkrankungsform dar. Eine Schilderung der Systemerkrankungen

¹⁾ Wiener klin. Wochenschr. 1889.

²⁾ Zentralbl. f. d. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie. Bd. III. 1900. S. 465.

kungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates, die den neueren anatomischen Untersuchungen Rechnung trägt, wird daher eine kleinere Anzahl verschiedener Krankheitsbilder unterscheiden, als es bisher üblich war; aus praktischen Gründen sollen aber in den folgenden Kapiteln auch die bisher als selbständig angesehenen Krankheitsbilder besprochen werden unter gleichzeitigem Hinweis darauf, welche Stellung denselben auf Grund des anatomisch-histologischen Befundes in Zukunft anzuweisen ist.

1. Lokal begrenzte, homologe (hyperplastische) Gewebszunahmen.

1. Leukämie.

Literatur.

1. Adler, Über die Beteiligung der verschiedenen Arten der Leukocyten bei plötzlichem Abfall derselben im Verlauf der myelogenen Leukämie. Zeitschr. f. Heilk. 1901.
- 1a. Arnsperger, Endemisches Auftreten von myeloider Leukämie. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 9.
2. Banti, Die Leukämien. Zentralbl. f. pathol. Anat. 1904. S. 1.
3. Baumgarten, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. Arbeiten aus dem pathol.-anatom. Institut zu Tübingen. Bd. II. H. 8. 1899. S. 499.
4. Bloch und Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen im Zentralnervensystem bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89. S. 32.
5. Brückmann, Ein Fall von Lymphdrüsen- und Bauchfelltuberkulose, kombiniert mit myelo-linfo-lymphatischer Leukämie. Arb. a. d. pathol.-anat. Inst. zu Tübingen. Bd. 2. H. 8. 1899. S. 468.
6. Cabot, A Guide to the clinical examination of the blood for diagnostics purposes. London. Longmans, Green & Cie. 1897.
7. Dock, The influence of complicating diseases upon leukaemia. American journ. of the medical sciences. 1904. pag. 563.
8. Dominici, l. c.
9. Ebstein, Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 342.
10. Ehrlich und Lazarus, l. c.
11. Eichhorst, Über Erkrankungen des Nervensystems im Verlauf der Leukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. S. 519.
12. Fraenkel, Über akute Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 639.
13. Grawitz, l. c.
14. Heuck, Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut, resp. Knochenmarksbefund. Virch. Arch. Bd. 78. S. 475.
15. Hirschfeld, l. c.
16. Hirschfeld und Alexander, Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einem Falle von akuter myeloider Leukämie. Berliner klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 11.
17. Hirschfeld und Tobias, Zur Kenntnis der myelogenen Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 6.

18. Huber, Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Internat. Beitr. zur inn. Med. Festschr. f. Leyden, Berlin, A. Hirschwald. 1902.
19. Jaksch, Multiple Periostaffektionen und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. Abt. f. innere Med. S. 259.
20. Jünger, Ein Fall von Leukämie, kompliziert mit Miliartuberkulose. Virch. Arch. Bd. 162. 1900. S. 283.
21. Kast, Beiträge zur Pathologie der Leukämie. Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. 28. S. 79.
22. Kelly, Acute lymphocytic leukaemia, with reference to its myelogenous origin. University of Pennsylvania medical Bull. 1903. Oktober.
23. Klein, Lymphocytämie und Lymphomatose. Zentralbl. für innere Medizin. 1903. S. 417.
24. Kórmöczy, Der Einfluss infektiöser Krankheiten auf die Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 773.
25. Lichtheim, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 26. Vereinsbeil. S. 193.
26. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena, Gust. Fischer. 1896. 2. Aufl.
27. Litten, Über das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 861.
28. Löwit, Beziehungen der einzelnen Leukocytenformen untereinander etc. I. c.
29. Menzel, Beitrag zur Kenntnis der Erkrankung des Larynx und einer noch nicht beschriebenen Veränderung in der Schleimhaut der Nebenhöhlen der Nase bei Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. H. 3.
30. Michaelis, Ein Fall von riesenzelliger Degeneration der blutbildenden Organe. Verhandl. des Kongr. f. innere Med. 19. Kongr. 1901. S. 573.
31. Derselbe, Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45.
32. Mixa, Ein Fall von akuter Leukämie. Wien. klin. Rundsch. 1901. Nr. 37.
33. Müller, Die Morphologie des leukämischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukämie. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat. 1894. Bd. 5. S. 553. (Sammelreferat).
34. Murrel, A case of splenic leucaemia terminating in tuberculosis. Lancet. 1902. July.
35. Neumann, Über leukämische Knochenaffektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1880. S. 281.
36. Neutra, Über den Einfluss akuter Infektionskrankheiten auf die Leukämie. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903. Abt. f. innere Med. S. 349.
37. Pappenheim, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 171.
38. Derselbe, Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. S. 216.
39. Derselbe, Betrachtungen über Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. S. 257.
40. Pfannkuch, Beitrag zur Lehre von der akuten Leukämie. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 1732.
41. Pinkus, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie und bei Pseudo-leukämie. Arch. f. Dermatol. Bd. 50. S. 37.
42. Derselbe, Die lymphatische Leukämie. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. VIII. Bd. II. Abt. Wien, Hölder. 1901.
43. Quincke, Leukämie und Miliartuberkulose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74. H. 5/6.
44. Reckzeh, Klinische und experimentelle Beiträge zur Leukämiefrage. Zeitschr. für klin. Med. 1903. Bd. 50.

45. Rosenfeld, Zur Kasuistik der lymphatischen Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 117.
46. Schmidt, Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Festschr. f. Recklinghausen. Jena. G. Fischer. 1908.
47. Schmorl, Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 537.
48. Schwarz, Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. Abt. f. pathol. Anat. S. 294.
49. Stempel, Leukämie und Trauma. Monatsschr. f. Unfallheilk. 1908. Nr. 4.
50. Sternberg, Über lymphatische Leukämie. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25. 1904. Abt. f. pathol. Anat. H. 3.
51. Walz, Leukämie. Zentralbl. f. pathol. Anat. Bd. 12. 1901. S. 967.
52. Wende, A case of lymphatic leucaemia etc. Americ. Journ. of the Medic. Science. 1901. Dezember.

a) Einleitung.

Die Leukämie wurde bekanntlich von Virchow entdeckt, der zuerst die charakteristische Veränderung des Blutes, die enorme Vermehrung der Leukocyten, richtig erkannte und die Ursache der Blutveränderung in einer Erkrankung der Milz und der Lymphdrüsen erblickte; je nach der stärkeren Beteiligung der Milz oder der Lymphdrüsen wurde eine lienale, beziehungsweise lymphatische Form der Leukämie unterschieden. Eine wesentliche Änderung der Anschauungen über die Entstehung der Leukämie wurde durch die Befunde Neumanns angebahnt, der zuerst auf die Bedeutung des Knochenmarkes für die Entstehung der Leukocyten und damit gleichzeitig auch der Leukämie hingewiesen hat, so dass nunmehr neben den bereits erwähnten Formen auch eine medulläre oder myeloide Leukämie unterschieden wurde. Neumann zeigte allerdings bald, dass das Knochenmark in allen Fällen von Leukämie beteiligt sei und kam daher zu dem Schlusse, dass es keinen Fall von ausschliesslich lienaler oder ausschliesslich lymphatischer oder lienal-lymphatischer Leukämie (also ohne Beteiligung des Knochenmarkes) gebe, sondern dass jede Leukämie durch eine Veränderung des Knochenmarkes hervorgerufen werde. Entgegen der Lehre Virchows erblickten mehrere Autoren, unter ihnen besonders Löwit, die Ursache der Leukämie nicht in einer Erkrankung der genannten Organe, sondern in einer primären Erkrankung des Blutes. Waren also auch die Anschauungen über die Entstehung und das Wesen der Leukämie geteilt, so herrschte doch bezüglich der wichtigsten Krankheitserscheinungen, des leukämischen Blutbefundes und der leukämischen Organveränderungen, ziemliche Übereinstimmung und diesbezüglich erfuhren die Befunde Virchows bis in die neueste Zeit hinein keine wesentliche Erweiterung. Mit zunehmender Kenntnis der hämatologischen

Veränderungen bei verschiedenen Krankheiten machte allerdings die Unterscheidung des leukämischen Blutes von hohen Graden jener Blutveränderung Schwierigkeiten, bei welcher es sich um eine Vermehrung der Leukocyten (Leukocytose, in neuerer Zeit Hyperleukocytose genannt) handelt, wie sie unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen angetroffen wird. Ursprünglich war der Grad der Vermehrung der Leukocyten für die Diagnose massgebend. Mässige Vermehrung der Leukocyten wurde als Leukocytose, hochgradige Vermehrung als Leukämie bezeichnet; ein Verhältnis von $W : R = 1 : 50$ sollte die Grenze bilden. Es zeigte sich bald, dass dieser Standpunkt unhaltbar ist, indem es hochgradige Leukocytosen gibt, in welchen das Verhältnis zwischen weissen und roten Blutkörperchen kaum wesentlich anders ist als bei einzelnen Leukämiefällen, ja bisweilen die Vermehrung der Leukocyten so hochgradig werden kann wie in besonders schweren Leukämiefällen, während andererseits Fälle von Leukämie vorkommen, in welchen die Vermehrung der Leukocyten sehr geringgradig und jedenfalls nicht wesentlich grösser ist als in einzelnen Fällen von Leukocytose. Es wurde daher darauf hingewiesen, dass nicht so sehr die Zahl der Leukocyten als vielmehr die Gesamtheit des Blutbildes entscheidend für die Diagnose Leukämie sei, indem bei der Leukämie im Gegensatze zur Leukocytose das Blutbild überaus wechsele. Also nicht die Zahl der Leukocyten, sondern die Polymorphie des Blutbildes wäre ausschlaggebend für die Diagnose der Leukämie.

Eine genaue Kenntnis der leukämischen Blutveränderung und damit eine schärfere Umgrenzung des Krankheitsbildes der Leukämie wurde aber erst durch die grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs ermöglicht. Ehrlich zeigte das leukämische Blutbild vom leukocytotischen unterscheiden und stellte die charakteristischen Veränderungen des leukämischen Blutbildes fest; gleichzeitig stellte er zwei verschiedene Formen der Leukämie auf, die durch den Blutbefund scharf getrennt sind. Die alte Unterscheidung einer lienalen und lymphatischen Leukämie, je nach dem Sitz der anatomischen Veränderungen, war damit hinfällig geworden. Lediglich das Blutbild und nicht der Organbefund wurde massgebend sowohl für die Diagnose der Leukämie als auch für die Einteilung derselben in verschiedene Formen. Diese aus den Untersuchungen Ehrlichs sich ergebende Folgerung wurde im wesentlichen allgemein akzeptiert, wenn auch namentlich von klinischer Seite noch mehrfach an der alten Einteilung im Sinne Virchows festgehalten wird.

Über die gegenseitige Beziehung der beiden durch den Blutbefund geschiedenen Formen von Leukämie und die Art ihrer Entstehung sind die Ansichten allerdings noch vielfach geteilt, die bezügliche Auf-

fassung Ehrlichs und seiner Schüler wird vielfach bestritten. Sein Einteilungsprinzip der Leukämie kann aber heute als massgebend bezeichnet werden, demzufolge auf Grund des Blutbefundes eine myelogene Leukämie oder Myelämie (Ehrlich) = Myelocytenleukämie (Walz) = Knochenmarkszellenleukämie (Lazarus) = Poikilocytenleukämie (Löwit) = gemischtzellige Leukämie (Pappenheim, Grawitz), die identisch ist mit der lienalen-medullären Leukämie der älteren Autoren, und eine lymphatische Leukämie oder Lymphämie (Ehrlich) = Lymphocytenleukämie (Walz) = Homoicytenleukämie (Löwit) = lymphoide Leukämie (Pappenheim, Grawitz) unterschieden werden. Wolff fügt diesen beiden Formen noch eine Lymphoidzellenleukämie hinzu, doch hat die Abgrenzung derselben als selbständige Form der Leukämie, wie später gezeigt werden soll, keine Berechtigung.

b) Gemischtzellige Leukämie.

Blutbefund.

Der Blutbefund ist in erster Linie charakterisiert durch eine meist sehr beträchtliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen, unter welchen sich überaus reichlich pathologische Elemente finden, die normalerweise im strömenden Blute nicht auftreten. In typischen Fällen gestaltet sich der Blutbefund (Tafel I, Fig. 2) folgendermassen:

Die roten Blutkörperchen sind an Zahl in der Regel, aber nicht beträchtlich vermindert, ihre Menge schwankt im Durchschnitt meistens um 4 Millionen. Aus der beigegebenen Tabelle Cabots (6) ergibt sich aus 34 Fällen, in welchen fünf lymphatische Leukämien inbegriffen sind, ein Durchschnitt von 3120000. Terminal oder unter dem Einflusse interkurrenter Erkrankungen kann in einzelnen Fällen ihre Zahl sehr beträchtlich abnehmen. Der Hämoglobingehalt ist gleichfalls vermindert und zwar entsprechend der Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen. Der Färbeindex weicht daher nicht wesentlich vom normalen ab. Die Erythrocyten zeigen im allgemeinen geringe Form- und Grössendifferenzen (Poikilocytose), bisweilen Polychromatophilie und körnige Degeneration. Meist finden sich ziemlich reichlich kernhaltige rote Blutkörperchen, gewöhnlich vom Charakter der Normoblasten; Cabot erwähnt auch das Vorkommen von Megaloblasten, ein Befund, der nach eigenen Erfahrungen bestätigt werden kann. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen haben bisweilen zwei oder drei Kerne, auch trifft man in einzelnen Fällen Normoblasten mit verschieden geformten, gelappten (kleeblatt- oder rosettenförmigen) Kernen an.

Die wesentlichsten Veränderungen zeigen die Leukocyten. Ihre Zahl ist im allgemeinen sehr beträchtlich vermehrt, so dass das Ver-

hältnis $W : R = 1 : 20$, $1 : 10$, ja selbst $1 : 2$ und $1 : 1$ werden kann. Demgegenüber kann aber die Verhältniszahl in selteneren Fällen wesentlich niedriger sein, ja sogar der normalen Zahl oder wenigstens dem Verhältnis bei geringgradiger Leukocytose nahestehen. Der Tabelle Cabots (6) zufolge ergibt sich eine Durchschnittszahl von 435000 weissen Blutkörperchen; v. Jaksch fand in 23 Fällen von Leukämie eine Leukocytenzahl zwischen 992000 und 28000.

Das Blutbild ist in erster Linie charakterisiert durch den grossen Reichtum an neutrophilen einkernigen Leukocyten (Myelocyten), einer Zellart, die normalerweise im Blute nicht vorkommt. Diese Zellen erscheinen bei gewöhnlicher Färbung (Hämatoxylin-Eosin, Eosin-Methylenblau) als grosse, einkernige Zellen mit grossem, hellem, wie gesiebttem Kern und relativ reichlichem Protoplasma. Bei Anwendung der Ehrlichschen Triacidfärbung ist das Protoplasma dieser Zellen neutrophil granuliert. Sie sind es, die dem Blutbild der gemischtzelligen Leukämie das charakteristische Gepräge verleihen. Neben diesen Zellen finden sich auch eosinophile Myelocyten, doch ist ihr Vorkommen keineswegs so konstant und gibt es auch sicher Fälle gemischtzelliger Leukämie, in welchen die eosinophilen Myelocyten relativ spärlich vorhanden sind. Ehrlich legt weiterhin auch Gewicht auf eine absolute Vermehrung der polymorphkernigen eosinophilen Leukocyten im Blute und hebt mit Nachdruck hervor, dass es sich dabei um eine absolute Vermehrung dieser Zellen handle. Wenn also auch bei einer Auszählung der verschiedenen Leukocytenarten die eosinophilen Zellen im normalen Prozentverhältnis gefunden werden, so entspricht dies in Anbetracht der starken Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten auch einer absoluten Vermehrung der in Rede stehenden Zellart. Jedenfalls schwankt der Gehalt des Blutes an eosinophilen Zellen in den einzelnen Fällen von Leukämie zwischen weiten Grenzen; gibt es einerseits Fälle, in welchen eine ganz beträchtliche Eosinophilie besteht, so gibt es andererseits Fälle, in welchen die eosinophilen Zellen nicht besonders in den Vordergrund treten. Wohl dürfte aber nach den vorliegenden Untersuchungen die Behauptung Ehrlichs zu Recht bestehen, dass eine absolute Vermehrung derselben stets nachweisbar ist. Des weiteren findet sich bei der gemischtzelligen Leukämie eine ziemlich beträchtliche Vermehrung der Mastzellen, die im normalen Blute nur in sehr geringer Zahl vorkommen; sie sind stets absolut, meist auch relativ in mehr minder hohem Grade vermehrt. Die polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten, die Lymphocyten und grossen einkernigen, ungranulierten Leukocyten sind, wie sich aus den bisherigen Ausführungen von selbst ergibt, entsprechend der relativen Vermehrung anderer Leukocytenarten in ihrem Prozentverhältnis vermindert, zeigen aber trotzdem

entsprechend der Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten sehr hohe absolute Werte, sind also gegen die Norm beträchtlich vermehrt. Endlich wäre noch zu erwähnen, dass im Blute bei gemischtzelliger Leukämie atypische kleine Formen sowohl der polymorphkernigen als der mononukleären neutrophilen und eosinophilen Leukocyten vorkommen (Ehrlichs Zwergformen, vgl. auch die Ehrlichschen Pseudolymphocyten).

Als Beispiel für die Beteiligung der einzelnen Leukocytenarten seien die von Cabot in einer Reihe von Fällen erhobenen Blutbefunde bei Leukämie wiedergegeben:

Rote Blutkörperchen.

1	5 000 000	13	2 996 000	25	2 140 000
2	4 877 000	14	2 938 000	26	2 112 000
3	4 800 000	15	2 921 000	27	2 060 000
4	4 288 000	16	2 868 000	28	2 016 000
5	4 016 000	17	2 792 000	29	1 866 664
6	3 760 000	18	2 738 000	30	1 420 000
7	3 635 570	19	2 715 000	31	1 386 000
8	3 605 000	20	2 576 000	32	1 358 000
9	3 292 000	21	2 520 000	33	1 200 000
10	3 200 000	22	2 322 223	34	408 000
11	3 078 000	23	2 320 000		
12	3 010 000	24	2 256 000		

Durchschnitt = 3 120 000.

Weisse Blutkörperchen.

1	1 072 222	12	454 000	23	218 000
2	980 000	13	480 000	24	188 000
3	820 000	14	428 000	25	183 000
4	800 000	15	400 000	26	170 000
5	756 000	16	394 000	27	139 000
6	748 000	17	386 000	28	138 000
7	656 000	18	340 000	29	134 400
8	626 000	19	320 000	30	132 000
9	570 000	20	290 000	31	98 000
10	500 000	21	260 000		
11	492 000	22	220 500		

Durchschnitt: 438 000.

Die einzelnen Leukocytenarten in Prozenten.

	Myelocyten	Eosinophile	Polymorphkernige	Lymphocyten
1	60	11	26	2
2	55	8	32	2
3	51	6,5	37	2,5
4	50	6,1	40	2,5
5	48	6	44	2,5
6	46	5	45	2,6
7	42	5	46	3
8	38	4	46	5
9	36	4	49,5	5
10	33	4	50	5
11	32	3	50,6	6
12	31	3	51	6
13	30,3	3	54	8
14	26	2,7	55	8
15	26	2,5	61	9
16	26	2,5	62,3	9
17	21,4	1,8	62,5	18,9
18	20,4	1,5	66	31
Durchschnitt:				
	37,7 %	4,4 %	49,2 %	7,6 %

Pathologische Anatomie und Histologie.

Der pathologisch-anatomische Organbefund bei der gemischtzelligen Leukämie wird so ziemlich von allen Untersuchern übereinstimmend beschrieben und deckt sich im wesentlichen mit der klassischen Schilderung der leukämischen Organveränderungen durch Virchow, so dass eine neuerliche Beschreibung derselben an dieser Stelle überflüssig ist. Die Veränderungen der Lymphdrüsen, Milz, Leber und des Knochenmarkes sind allgemein bekannt. Ob die bisher beschriebenen leukämischen Veränderungen des lymphatischen Gewebes in der Schleimhaut des Respirationstraktes, ferner im Zentralnervensystem und in der äusseren Haut auch in Fällen gemischtzelliger Leukämie vorkommen, ist vorderhand noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Nach den bisher vorliegenden genauer untersuchten Fällen scheinen die genannten Veränderungen nur bei der lymphatischen Leukämie aufzutreten.

Eine eingehende Darstellung verlangt jedoch die pathologische Histologie der gemischtzelligen Leukämie, da die mit Hilfe neuerer

Methoden (insbesondere zur Darstellung der Leukocytengranula in Schnittpräparaten) gewonnenen Ergebnisse von wesentlicher Bedeutung für die Auffassung des Krankheitsbildes geworden sind.

Die histologische Untersuchung ergibt im wesentlichen folgenden Befund:

Der histologische Befund der Milz ist entsprechend dem wechselnden makroskopischen Verhalten der einzelnen Fälle verschieden. Oft ist das Organ sehr zellreich und zwar sind bald Follikel und Pulpastränge gleichmässig vergrössert, bald wieder mehr die Follikel oder mehr die Markstränge beteiligt. Dabei ist die Grenze zwischen Follikel und Pulpa häufig undeutlich oder ganz verwischt. Das Stroma ist auch in diesen Fällen oft deutlich verdickt. Die Blutgefässe enthalten reichlich Leukocyten; in einzelnen Fällen finden sich sowohl in den Follikeln als in der Pulpa überaus reichlich eosinophile Zellen, welche schon bei den gewöhnlichen histologischen Färbungsmethoden auffallen. Die derben Milztumoren sind weniger zellreich und zeigen eine starke Verbreiterung der Trabekel und stärkere Entwicklung der Grundsubstanz.

Bei Färbung der Zellgranula in Schnittpräparaten (mit der Ehrlichschen Triacidlösung) sieht man, dass der Zellreichtum der Milzpulpa vorwiegend bedingt ist durch das Auftreten neutrophiler, oft auch eosinophiler einkerniger Leukocyten (Myelocyten), neben welchen die anderen Leukocytenarten (grosse einkernige ungranulierte Leukocyten, Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten) an Zahl wesentlich zurücksinken; ausserdem finden sich auch kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Follikel bestehen überwiegend aus Lymphocyten, enthalten aber daneben auch Myelocyten.

In der Leber (Taf. IV, Fig. 12) sind die Kapillaren beträchtlich erweitert und mit Leukocyten angefüllt; in dem interacinösen Bindegewebe sowie zwischen den Leberzellbalken finden sich oft sehr umfangreiche, vielfach untereinander zusammenhängende, streifenförmige Infiltrate und zirkumskripte Knoten, die aus reichlichen Myelocyten, daneben auch Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten bestehen, welche in die Maschen einer zarten, retikulären Grundsubstanz eingelagert sind.

Diese Veränderungen sind in den einzelnen Fällen verschieden stark entwickelt, indem sowohl die Weite und der Gehalt der Kapillaren an Leukocyten als auch der Umfang der streifen- oder knötchenförmigen Zellanhäufungen in beträchtlichen Grenzen schwankt; bisweilen besteht die einzige histologisch nachweisbare Veränderung in einer Erweiterung und enormen Füllung der Leberkapillaren. Wie in der Milz findet man in einzelnen Fällen auch in der Leber sowohl innerhalb der Kapillaren als auch in den Infiltraten sehr reichlich eosinophile, meist einkernige

Zellen. Meist bestehen die Zellanhäufungen zwischen den Leberläppchen vorwiegend aus neutrophilen Myelocyten, neben welchen eosinophile Myelocyten spärlicher vorhanden sind; die übrigen einkernigen und die polymorphkernigen Leukocyten treten an Menge hinter den Myelocyten weit zurück. Die Leberkapillaren enthalten dieselben Zellarten.

Die Lymphdrüsen (Tafel II, Fig. 7) weisen eine Vergrösserung der Follikel und Markstränge auf, die sehr zellreich sind, dabei aber im allgemeinen sich noch gut abgrenzen lassen, wenngleich die Grenzen zwischen denselben bisweilen undeutlich sind. Die Lymphsinus und die Blutgefässe enthalten reichlich Leukocyten. Bisweilen sieht man in der Wand der Gefässe kleine Infiltrate oder Zellanhäufungen, die stellenweise frei ins Gefässlumen hineinragen. Die Kapsel der Lymphdrüsen ist sehr häufig von denselben Zellen dicht infiltriert; nicht selten findet man aber auch Anhäufungen derselben im umgebenden Zellgewebe. Es gilt dies namentlich für solche Fälle, in welchen die einzelnen vergrösserten Lymphdrüsen zusammenhängende Pakete bilden, innerhalb deren sie nicht mehr deutlich abgrenzbar sind. Ihr Retikulum ist in den verschiedenen Fällen verschieden beschaffen, bald zarter, bald aber derber und dichter. Die Follikel bestehen zum grössten Teil aus Lymphocyten, enthalten aber — namentlich in ihren peripheren Anteilen — auch neutrophile und eosinophile Myelocyten in wechselnder Menge. Besonders reichlich finden sich diese Elemente in den Marksträngen; das Zahlenverhältnis der verschiedenen Leukocytenarten schwankt in den einzelnen Fällen innerhalb weiter Grenzen.

Das Knochenmark (Taf. IV, Fig. 13) ist im allgemeinen sehr zellreich, in den einzelnen Fällen in verschieden hohem Grade, und besteht ebenfalls vorwiegend aus neutrophilen Myelocyten, neben welchen sich meist auch ziemlich reichlich eosinophile Myelocyten finden, ferner aus Lymphocyten, grossen einkernigen und polymorphkernigen Leukocyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen (sowohl Normo- als Megaloblasten). Alle diese Zellarten sind in den einzelnen Fällen in verschiedener Menge vorhanden, namentlich die polymorphkernigen Leukocyten oft sehr spärlich. Zwischen den erwähnten Zellformen sieht man, im allgemeinen wohl in geringer Zahl, in einzelnen Fällen aber relativ reichlich ein- oder mehrkernige Riesenzellen (Myeloplaxen).

Die Veränderungen im übrigen lymphatischen Apparat (Tonsillen, Lymphfollikel der Schleimhäute) sind im wesentlichen dieselben wie die der Lymphdrüsen.

Im Leichenblute, sowie in der Milz und im Knochenmarke findet man die sogenannten Charcot-Leydenschen Kristalle, lichte, spitze,

nadelförmige, mikroskopisch kleine, rhombische, bisweilen anscheinend oktaedrische Kristalle, die nach Schreiner aus einer Verbindung von Phosphorsäure und einer organischen Base bestehen, welche letztere nach Poehl Spermin ist, so dass die Kristalle nach Poehl ein Sperminphosphat darstellen. Sie stehen den Untersuchungen zahlreicher Autoren zufolge in naher Beziehung zu den eosinophilen Zellen und wird daher ihr Auftreten im Blute bei der gemischtzelligen Leukämie damit erklärt. Sie sollen im allgemeinen auch nur bei der gemischtzelligen, nicht bei der lymphatischen Leukämie vorkommen. Intra vitam wurden sie bei Leukämischen von Westphal in dem durch Punktion gewonnenen Milzsaft, von Grawitz im Pleuraexsudat und von Burkhardt in der Ascitesflüssigkeit gefunden. Sie finden sich nicht in dem frischen, dem Körper eben entnommenen Blute, sondern scheiden sich erst nach längerer Zeit ab, wenn das Blut stehen gelassen wurde.

Variationen und Komplikationen des typischen Befundes.

Sowohl das Blutbild als die geschilderten Organveränderungen können mehrfache Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten darbieten. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass sowohl der Grad der Leukocytenvermehrung als das relative Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten in verschiedenen Fällen innerhalb weiter Grenzen schwankt. Zwischen den Extremen, einem Verhältnis von $W : R = 1 : 1$ oder sogar $W > R$ und einem Verhältnis von $W : R = 1 : 200$ (Noorden), kommen die verschiedensten Blutbilder vor. Dasselbe gilt bezüglich der Zusammensetzung des Blutbildes aus den verschiedenen Leukocytenarten, namentlich hinsichtlich der eosinophilen Leukocyten und der Mastzellen. Es gilt dies besonders von jenen Fällen, die offenbar erst in der Entwicklung begriffen sind und bei welchen das Blutbild noch nicht dem Typus entspricht. Hierauf muss in den einzelnen Fällen Rücksicht genommen werden, da nur auf diese Weise der in der vorliegenden umfangreichen Literatur nicht so selten zu beobachtende Irrtum vermieden werden kann, dass auf Grund unwesentlicher Abweichungen des Blutbildes von den typischen Formen sogenannte leukämieartige Blutbilder als besondere Krankheitsformen beschrieben werden.

In gleicher Weise wie das Blutbild kann auch der anatomische Befund bedeutenden Schwankungen unterliegen. Finden sich auf der einen Seite Fälle, in welchen der gesamte lymphatische und hämatopoetische Apparat enorm vergrößert ist, der Milztumor eine exzessive Grösse erreicht und die Lymphdrüsen mächtige Geschwülste bilden, so können in anderen Fällen die Lymphdrüsen nur sehr wenig beteiligt oder der Milztumor in wesentlich geringerem Grade entwickelt sein.

Auch die Beschaffenheit (Farbe, Konsistenz) der veränderten Organe unterliegt, wie bereits erwähnt, Schwankungen.

Kombination mit Infektionskrankheiten.

Die Abweichungen des Blutbildes sowohl als des Organbefundes bei der gemischtzelligen Leukämie können einen besonders hohen Grad erreichen, wenn interkurrente, fieberhafte Erkrankungen zur Leukämie hinzutreten. Unter dem Einfluss verschiedener Infektionskrankheiten kann nämlich die leukämische Blutveränderung sich mehr oder minder vollständig zurückbilden; es kommt zu einer quantitativen und qualitativen Veränderung des Befundes an den weissen Blutkörperchen sowie zu einem Verschwinden der kernhaltigen Erythrocyten, so dass nicht selten wieder ein annähernd normaler Blutbefund zu erheben ist. Es wurde dies bei den verschiedensten Infektionskrankheiten beobachtet, so bei Sepsis, Influenza, Pneumonie, Erysipel, Tuberkulose. Eine Zusammenstellung der einschlägigen Fälle findet sich bei Kormöczy (24), Dock (7) und Neutra (36). Die Abnahme der Leukocyten kann dabei eine ganz beträchtliche sein, z. B. von 250000 auf 8900 (Lichtheim). Dabei ändert sich auch das Prozentverhältnis der einzelnen Leukocytenarten; während z. B. in dem erwähnten Falle ursprünglich polymorphkernige und mononukleäre Zellen in annähernd gleichen Zahlen vorhanden waren, machten zur Zeit der stärksten Verminderung der Leukocyten die polymorphkernigen weissen Blutkörperchen etwa 90%, die einkernigen 10% aus. Zu dieser Zeit wäre also die Diagnose Leukämie aus dem Blutbefund vollkommen unmöglich gewesen. Diese Rückbildung ist jedoch keine dauernde, auch geht nach Neutra die Abnahme der Leukocyten nicht mit einer Besserung im Befinden der Kranken einher. In jenen Fällen, in welchen die Patienten die Infektionskrankheit überstehen, stellt sich die leukämische Veränderung des Blutes allmählich wieder her.

Die Ursache dieser Rückbildung des leukämischen Blutbefundes unter dem Einfluss von Infektionskrankheiten ist noch nicht aufgeklärt. Nach der Annahme Fränkels bewirken die Bakterientoxine einen gesteigerten Leukocytenzerfall und damit die numerische Abnahme derselben. Müller (33) nimmt an, dass sich infolge der Infektion die krankhafte Blutbildung ändere.

Andere Autoren setzen die Wirkung chemotaktischer Einflüsse voraus. Kormöczy erklärt das Zurückgehen der Tumoren und die Abnahme der Zahl der weissen Blutkörperchen aus der gewebezerstörenden Wirkung der Bakterientoxine, akzeptiert also für die numerische Verminderung der Leukocyten die Fränkelsche Annahme einer Leukolyse, die aber gleichzeitig mit einer Schädigung der blutbildenden Organe einhergehe, so dass auch die hochgradige Hyperproduktion der Leuko-

cyten aufhöre. Die qualitative Veränderung des Blutbefundes (Änderung des Prozentverhältnisses der einzelnen Arten von Leukocyten) erklärt Kormöczi durch chemotaktische Wirkung der Bakteriengifte, unter deren Einfluss die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten reichlicher im Blute auftreten und die ungranulierten Leukocyten verschwinden. Überwiegen die qualitativen Veränderungen über die quantitativen, so kommt es nicht zu einer Abnahme der Zahl der Leukocyten, wohl aber zu einer Änderung des Blutbefundes. Nach Kormöczi hat dieser Vorgang auf die roten Blutkörperchen weniger Einfluss und nur in schweren Fällen tritt infolge der begleitenden Blutungen und vielleicht auch einer sich hieraus ergebenden Hämatocytolyse eine bedeutende Verminderung der Erythrocyten auf.

Nach Neutra ist die Wirkung der Bakterien auf das Blut in Fällen von Leukämie die gleiche wie die gewisser leukotaktischer Substanzen (Chinin, Terpentin, Thyreojodin etc.); die Wirkung dieser Substanzen ist ebenso wie die der Bakterien nicht gegen die Grundursache der Leukämie gerichtet, sondern eine symptomatische, ohne die tödliche Erkrankung selbst in nennenswertem Grade zu beeinflussen.

Ebenso wie der Blutbefund kann auch der Organbefund unter dem Einfluss einer Infektionskrankheit Veränderungen gegenüber den gewöhnlichen, unkomplizierten Fällen aufweisen. Mit der Änderung des Blutbefundes geht, wie erwähnt, meist auch eine Rückbildung der Lymphdrüsen und des Milztumors einher, so dass dieselben bisweilen fast vollständig zur Norm zurückkehren. Eine solche Rückbildung der Veränderungen des Blutes und der Organe kann in äusserst seltenen Fällen gemischtzelliger Leukämie auch ohne bekannte Ursache auftreten (vgl. Plehn). Unter dem Einfluss interkurrenter Infektionskrankheiten zeigen ferner die Lymphdrüsen nicht selten entzündliche Veränderungen verschiedenen Grades, wodurch das Bild der leukämischen Hyperplasie stellenweise verdeckt oder ganz unkenntlich gemacht wird. In akuten Fällen sind die Lymphsinus sehr weit, ihre Endothelzellen vergrössert, zum Teil desquamiert, die Blutgefässe weit und mit Blut gefüllt. Hie und da kommt es auch zu kleineren, umschriebenen oder grösseren Vereiterungen, so dass sich kleinere und grössere Abszessen in den Drüsen finden.

Eiterung bei Leukämie.

Es sei hierbei erwähnt, dass, falls bei Leukämie Eiterungen auftreten oder falls durch Vesikatorien künstlich ein Exsudat erzeugt wird, dieses ebenso wie der Eiter die gewöhnliche Zusammensetzung zeigt, also aus polynukleären Leukocyten besteht, was offenbar schon Virchow bekannt war. Ebenso wird das zellige Exsudat in den

Alveolen bei einer interkurrenten Pneumonie von polymorphkernigen Leukocyten gebildet. Andererseits ist aber darauf hinzuweisen, dass pleurale und perikardiale Ergüsse oft eine ähnliche Zusammensetzung zeigen wie das Blut, also reichlich Myelocyten und eosinophile Zellen enthalten.

In jüngster Zeit hat sich Litten (27) mit dieser Frage beschäftigt. Während von anderen Autoren in der Blasenflüssigkeit bei Leukämischen 5% Mastzellen und 93—95% polynukleäre, neutrophile Leukocyten gefunden wurden, fand Litten in einem einschlägigen Falle in einer Vesikatorblase 73% polynukleäre, neutrophile, 12—15% eosinophile (darunter auch einkernige) Leukocyten und 12—15% Mastzellen, daneben auch Ehrlichs neutrophile Pseudolymphocyten. In demselben Falle enthielt das Pleuraexsudat 29,5% neutrophile, polynukleäre, 20,5% eosinophile Leukocyten, 24% Mastzellen und 26% Myelocyten; das Verhältnis R : W war 7,5 : 1. Litten erklärt den Unterschied zwischen dem Inhalt der Vesikatorblase und dem Exsudat dadurch, dass das Vesikans einen „indifferenten Reiz“ darstelle, während das pleuritische Exsudat durch „den spezifisch leukämischen Reiz“ entstehe, daher gemischtzellig sei. Aus der Verschiedenheit des Zellenverhältnisses im Blut einerseits, im Pleuraexsudat andererseits schliesst er auf die Beweglichkeit und aktive Auswanderung der Myelocyten (vgl. S. 375).

Leukämie und Tuberkulose.

Gesellt sich zur Leukämie eine Tuberkulose hinzu (Quincke [43], Lichtheim, Jünger [20], Brückmann, Schwarz), beziehungsweise tritt bei bestehender Tuberkulose eine Leukämie auf, so weicht das anatomische Bild des lymphatischen Apparates je nach dem Entwicklungsgrade der Tuberkulose in verschiedenem Masse von dem gewöhnlichen Verhalten bei Leukämie ab. Meist handelt es sich in diesen Fällen nur um eine terminale, miliare Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses und wir finden dann in den Lymphdrüsen, der Milz, der Leber etc., die im übrigen die gewöhnlichen Veränderungen der Leukämie darbieten, da und dort typische, miliare Tuberkel. Bestand der tuberkulöse Prozess jedoch längere Zeit, wie z. B. in dem Falle Lichtheims (25) (drei Monate) oder Brückmanns (5) (in welchem nach Annahme des Autors die Tuberkulose älter war als die Leukämie), so können einzelne Lymphdrüsen vollständig verkäst sein und auch im übrigen lymphatischen Apparate finden wir ziemlich beträchtliche tuberkulöse Veränderungen, die das Bild der Leukämie verwischen und stellenweise unkenntlich machen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Prozessen, Leukämie und Tuberkulose, war bisher nicht zu erweisen, und auch Brückmann nimmt in seinem Falle nur an, dass es sich um eine

Kombination einer myelogenen Leukämie mit einer käsigen Lymphdrüsentuberkulose und einer frischen miliaren Brust- und Bauchfell-tuberkulose gehandelt hat, wiewohl er die Annahme nicht ganz von der Hand weisen möchte, dass die ältere Lymphdrüsentuberkulose die Leukämie angeregt habe.

Leukämie und Osteosklerose (innere Hyperostose).

Eine besondere Erwähnung muss eine eigenartige Komplikation der Leukämie finden, welche bisher nur vereinzelt beobachtet wurde, nämlich eine über das ganze Knochensystem verbreitete Osteosklerose. In dem Falle Heucks (14), in dem offenbar eine gemischtzellige Leukämie vorlag und die Obduktion den gewöhnlichen Befund an Milz und Lymphdrüsen ergab, zeigten die untersuchten Knochen (Oberschenkel, Oberarm, Sternum, Rippen, Schädeldach) folgende Veränderung: „Die Diaphyse der Röhrenknochen hat eine abnorme Dicke und sehr feste Kortikalsubstanz, die Markhöhle ist sehr eng, ist vollkommen durchsetzt von kleinen, ein sehr feines Netzwerk bildenden Knochenbälkchen, aus dessen Interstitien sich nur kleine Stückchen blassroten, derben, bindegewebig entarteten Markes ausziehen lassen. Das Herausschälen eines richtigen Markzylinders, wie dies unter normalen Verhältnissen möglich ist, gelang nirgends.“ Ebenso waren Sternum und Rippen verändert, das Schädeldach war schwer, dick und kompakt.

In einem einschlägigen, von E. Schwarz (48) beobachteten Falle ergab sich auch ein eigenartiges Blutbild, das durch das Auftreten eigentümlicher, sonst nicht im Blute beobachteter Zellgebilde charakterisiert war, welche Schwarz in folgender Weise schildert: „Sie stellen sich als verschieden gestaltete, meist ovale, seltener mehr runde oder unregelmässige Körper dar, welche sich mit Kernfarbstoffen intensiv färben. Sie sind am besten mit Thionin nach Äther-Alkoholfixierung oder mit Hämatoxylin nach Pikrinsäure-Sublimat färbbar. Doch finden sie sich, wenn auch nicht so intensiv gefärbt, in allen panoptischen Färbungen wieder. Sie sind nicht homogen gefärbt, zeigen jedoch auch nicht die Struktur der Markzellenkerne, sondern ausser einer chromatischen Membran, welche vielfach in Falten gelegt aussieht, grössere und kleinere intensiver gefärbte Klümpchen und undeutliche Stränge, welche in einer schwächer gefärbten Substanz eingelagert sind. Die Grösse dieser Gebilde schwankt von der doppelten Grösse eines Leukocyten bis zur 4—6fachen Länge und zweifachen Breite eines solchen.“ Sie finden sich nur sehr spärlich im Blute und werden von Schwarz als Chromatinsubstanz gedeutet, deren zugehöriges Protoplasma verloren gegangen ist. Er identifiziert sie mit den Robinschen Myeloplaxen, fasst sie als degenerierte und deformierte Megakaryocyten auf.

Anatomisch bestand in diesem Falle ein mächtiger Milztumor und eine geringe Vergrößerung der Lymphdrüsen. Das Knochenmark war teilweise hyperplastisch, graugelblich wie sonst bei der Leukämie, teilweise aber sklerosiert, indem die Corticalis beträchtlich verdickt und die Markhöhle dadurch eingeengt war und auch die Knochenbälkchen der Spongiosa ziemlich beträchtlich verdickt erschienen; stellenweise waren die Knochen vollständig eburniert. Die Sklerosierung fand sich sowohl in den Röhrenknochen als an einzelnen Rippen, Wirbeln und den Schädelknochen. Die histologische Untersuchung zeigte, dass die Knochenbildung teils durch Apposition, teils durch Entwicklung eines osteoiden Gewebes vor sich ging. Es war ferner bemerkenswert, dass in allen untersuchten Organen (Leber [Taf. V, Fig. 14], Milz, Niere, Lymphdrüsen, Knochensystem) sich reichlich Riesenzellen fanden, namentlich im Knochenmark, in welchem grosse Mengen auftraten und daselbst weit aus zahlreicher waren, als sonst im lymphoiden Marke, indem „hunderte dieser Zellen in einem Gesichtsfeld“ erschienen. Diese Zellen waren morphologisch identisch mit den im Blute dieses Falles gefundenen Riesenzellen und werden daher vom Verf. gleichfalls als Megakaryocyten gedeutet. In dem erwähnten Falle von Heuck liegt keine Angabe über das Auftreten solcher Zellen im Blute vor; bei histologischer Untersuchung des Knochenmarkes fanden sich nur spärlich Myeloplaxen.

In diesem Zusammenhang wäre auch eine Beobachtung von v. Jaksch (19) zu erwähnen, die offenbar in Analogie zu den beiden eben besprochenen Fällen steht. Der Blutbefund zeigte im Laufe der Beobachtung sehr beträchtliche Schwankungen. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug anfangs 2600000, stieg vorübergehend auf 3560000 und sank dann auf 990000–1050000 ab. Die Zahl der weissen Blutkörperchen stieg von 22000 auf 70000 ($W : R = 1 : 118$, resp. $1 : 14$). Die polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten betrugen zuerst 68,8% und sanken auf 45,66%. Die neutrophilen Myelocyten stiegen von 6,7% auf 29,26%, die Lymphocyten betrugen zwischen 19,2 und 25,48%, die Eosinophilen zwischen 0,3 und 1,5%. Bei der Obduktion fand sich ein beträchtlicher Milztumor ($33 \times 17 \times 7$; 2750 g schwer) von leukämischer Beschaffenheit, eine mässige Vergrößerung der cervicalen, bronchialen, mesenterialen, retroperitonealen, axillaren und inguinalen Lymphdrüsen, eine Vergrößerung der Leber und ein blasses, rötlichgraues, weiches Knochenmark. Ferner fanden sich zahlreiche Hyperostosen (Auflagerungen) am sternalen Rande der Clavicula, am unteren Ende beider Humeri, an den Diaphysen beider Radii, an der rechten Ulna, ferner an zahlreichen Metakarpalknochen und Phalangen beider Hände, sowie an einzelnen Knochen des linken Fusses. Sowohl an der Clavicula als namentlich an den genannten Röhrenknochen fand sich entsprechend den Hyperostosen eine Sklerosierung

der betreffenden Knochenpartieen, die zu einer beträchtlichen Verengung der Markhöhle durch Fortschreiten der Knochenwucherung von der Compacta nach innen zu führte; im Knochenmark waren nur wenig Myeloplaxen sichtbar. Die anatomische Diagnose lautete: Leukämie und multiple entzündliche Hyperostosen der Knochen. Jaksch fasst hingegen den Fall mit Rücksicht auf den Blutbefund (Fehlen der Eosinophilie, geringe Zahl der Leukocyten, progrediente Oligocytämie) nicht als Leukämie auf, sondern als ein besonderes Blutbild, als eine progrediente, mononukleäre Neutrophilie, die er als Myelocytämie bezeichnet. Er hält ferner die Periostitis für das Primäre und die Blutveränderung für sekundär. Wie aber aus der früher gegebenen Schilderung der Blutveränderung bei der Leukämie hervorgeht (vergl. S. 409 ff.) liegt kein Grund vor, den vorliegenden Fall auf Grund des Blutbefundes von der gemischtzelligen Leukämie zu trennen, welche Anschauung auch Chiari für diesen Fall vertritt. Durch die gleichzeitig vorgefundenen Veränderungen im Knochensystem würde dieser Fall sich den beiden besprochenen Fällen von Heuck und Schwarz anreihen.

Ein weiterer einschlägiger Fall wurde jüngst in Kürze von Schmorl (47) mitgeteilt; es handelte sich um eine ziemlich rasch verlaufende Leukämie; bei der Obduktion fand sich eine ausgedehnte, auf den grössten Teil der Knochen sich erstreckende Sklerosierung des Knochenmarkes. Die Spongiosa der Wirbel war fast in toto in festen, kompakten Knochen verwandelt, ebenso im oberen Abschnitt beider Femora und im Sternum. Weniger waren die Rippen und die übrigen Röhrenknochen verändert, wo das Knochenmark das typische Verhalten der Leukämie zeigte, während es in den sklerotischen Knochen aus einem mässig zellreichen, fibrösen Gewebe bestand.

Was nun die Beziehungen der Osteosklerose zur Leukämie anlangt, so fasst Heuck erstere als einen zufälligen Nebebefund auf und glaubt, dass dieselbe schon lange bestanden hat und möglicherweise eine stärkere sekundäre Veränderung des Markes verhindert hat, dass sie aber mit der Leukämie, welche er (entsprechend der damaligen Auffassung) als primär-lienale Form bezeichnet, in keinem weiteren Zusammenhang steht. Neumann (35) erblickt hingegen in dem Falle Heucks „ein bisher noch nicht beobachtetes späteres Stadium eines ursprünglich hyperplastischen Vorganges im Knochenmark.“ Baumgarten (3) fasst in einem Falle myelogener Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose, auf den wir an anderer Stelle noch zurückkommen werden, die Veränderung des Knochensystems als eine Art Vernarbungsprozess der myelogenen, pseudoleukämischen Wucherungen auf, indem der pseudoleukämische Prozess des Knochenmarkes vollständig abgelaufen wäre und in den Zustand einer definitiven Osteosklerose übergegangen ist.

Schwarz schliesst sich dieser Auffassung nicht vollständig an, da in seinem Falle die leukämische Erkrankung des Knochenmarkes noch im Beginne ihrer Entwicklung sich befunden hat, die Sklerosierung daher nicht als Ausgang derselben betrachtet werden kann. Er nimmt vielmehr an, „dass in besonderen Fällen die Hyperplasie des Markes in der Richtung statthat, dass die neugebildeten pathologischen Zellprodukte eine gesteigerte Tendenz zur Ossifikation aufweisen es ist also Ossifikation und Hyperplasie in diesem Falle der Ausdruck der Vegetationsstörung, welche das hämatopoetische System ergriffen hat, ohne dass wir einstweilen in der Lage sind, die besonderen Bedingungen dieser Abweichung von dem allgemeinen Typus dieser Erkrankungen anzugeben.“ Der Befund der Megakaryocyten im Blute und den inneren Organen wird von Schwarz eingehend erörtert. Analoge Befunde liegen bisher nur in äusserst geringer Zahl vor. Im Blute sah dieselben Zellen nur Ehrlich, in den inneren Organen fanden sie sich in den Fällen Müllers, Hindenburgs, Aschoffs. Gegenüber der Auffassung Müllers, dass diese Riesenzellen sich innerhalb der Organe an Ort und Stelle entwickeln, wird durch neuere Untersuchungen (Schwarz) der Nachweis erbracht, dass sie aus dem Knochenmark stammen. Warum aber diese Riesenzellenbolien aus dem Mark in die verschiedenen Organe in einzelnen Fällen auftreten, in anderen ausbleiben, ist zurzeit noch nicht zu erklären; Schwarz weist auf die Analogie hin, die diesbezüglich zwischen dem Verhalten der Megakaryocyten und der Myelocyten besteht. Ebenso wie wir für die Ausschwemmung dieser in das Blut chemotaktische Einflüsse annehmen müssen, sind wir auch bezüglich des Austrittes der Megakaryocyten zu der gleichen Annahme genötigt.

Über die Beziehungen zwischen Leukämie und perniziöser Anämie, beziehungsweise den Übergang beider Erkrankungen ineinander (sogen. Leukanämie) soll später die Rede sein.

c) Lymphatische Leukämie.

Einleitung.

Als lymphatische Leukämie oder als lymphoide Leukämie oder Lymphocyten-Leukämie wird auf Grund der Untersuchungen Ehrlichs ziemlich allgemein jene Form der Leukämie bezeichnet, welche, wie früher erwähnt, durch eine beträchtliche Vermehrung der Lymphocyten im Blute ausgezeichnet ist. Unter derselben Bezeichnung wurden früher Fälle von Leukämie zusammengefasst, die vorwiegend mit einer Vergrösserung der Lymphdrüsen einhergehen im Gegensatz zu jenen Fällen, bei welchen anscheinend die Milz oder das Knochenmark in hervorragender Weise beteiligt waren. Die Einteilung Ehrlichs, die

sich nicht auf den anatomischen Befund, sondern auf den Blutbefund stützt, berücksichtigt aber ebenso wie bereits bei Besprechung der gemischtzelligen Leukämie auseinandergesetzt wurde, nicht den wesentlichen Sitz der anatomischen Veränderungen, sondern zieht lediglich die Art der Blutveränderung in Betracht. Besteht diese in einer wesentlichen und beträchtlichen Vermehrung der Lymphocyten, so werden die betreffenden Fälle auch dann als lymphatische Leukämie bezeichnet, wenn die Lymphdrüsen und die Milz nur in sehr geringem Grade oder gar nicht beteiligt sind und lediglich das Knochenmark hyperplastische Veränderungen aufweist.

Eine Reihe von Fällen der lymphatischen Leukämie ist klinisch durch einen besonders schnellen, akuten Verlauf ausgezeichnet und hat dadurch frühzeitig die Aufmerksamkeit mehrerer Untersucher auf sich gelenkt; sie wurden als akute Leukämie bezeichnet. Das klinische Bild derselben wurde zuerst von Ebstein (9) eingehend geschildert, der bereits 16 Fälle aus der Literatur zusammenstellen und einen eigenen Fall hinzufügen konnte. Ebstein hat aber keinen besonderen Blutbefund als charakteristisch für die akute Leukämie hingestellt, erst A. Fränkel (12) hat darauf hingewiesen, dass die akute Leukämie durch eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute charakterisiert sei und sich hierdurch von der gewöhnlichen Leukämie, die einen chronischen Verlauf habe, unterscheide. Fränkel nahm ursprünglich an, dass jene Erkrankung, die wir heute als lymphatische Leukämie bezeichnen, mit der akuten Leukämie und ebenso die heute sogenannte gemischtzellige oder myelogene Leukämie mit der chronischen Leukämie identisch wäre. Es wurden jedoch inzwischen zahlreiche Fälle lymphatischer Leukämie mit chronischem Verlaufe bekannt, so dass Fränkel selbst seine Angabe richtig stellte und hervorhob, dass die durch die ausschliessliche und beträchtliche Vermehrung der Lymphocyten im Blute gekennzeichnete Erkrankung, also die lymphatische Leukämie, sowohl einen akuten, als einen chronischen Verlauf haben könne. Allerdings scheint nach den bisher vorliegenden Beobachtungen ersteres häufiger zu sein. Bei der myelogenen oder gemischtzelligen Leukämie ist offenbar der chronische Verlauf die Regel und ein akuter Verlauf nur äusserst selten, so dass Pinkus (42) annahm, dass es bisher überhaupt keinen einwandsfreien Fall akuter myelogener (= gemischtzelliger) Leukämie gebe. Doch hat Grawitz S. 333 über einen typischen Fall akuter Leukämie berichtet, in welchem sich im Blute 1900000 Leukocyten, und zwar 60% neutrophile, einkernige Myelocyten, 10% eosinophile Myelocyten, 10% polynukleäre, neutrophile Leukocyten, 5% kleine Lymphocyten und 15% grosse, einkernige, basophile Leukocyten fanden, also der typische Befund der gemischtzelligen Leukämie. Ferner zitiert Pfannkuch (40) eine Beobachtung von Billings und

Capps, die eine akute, myelogene Leukämie betrifft (30—50% Myelocyten, 22—39% grosse, mononukleäre Leukocyten). Es geht demnach nicht mehr an, wie es vielfach immer noch geschieht, akute Leukämie für gleichbedeutend mit akuter, lymphatischer Leukämie oder lymphatischer Leukämie schlechtwegs zu halten.

Da Fälle akuten und chronischen Verlaufes bei beiden Leukämien auftreten können, so ergibt sich, dass die Krankheitsdauer nicht als Einteilungsprinzip der Leukämien herangezogen werden kann, dass es sich vielmehr empfiehlt, an der Einteilung in myelogene und lymphatische Leukämie festzuhalten, wobei man allenfalls dem klinischen Bedürfnis dadurch Rechnung trägt, dass man innerhalb dieser beiden Gruppen die Fälle nach ihrem Verlauf in akute und chronische unterscheidet.

Es muss hierbei darauf hingewiesen werden, dass der Begriff der akuten Leukämie nicht scharf umschrieben ist, „dass die akute Leukämie“, wie Klein (23) angibt, „in bezug auf ihre Dauer keine von der chronischen scharf abgrenzbare Krankheitsform ist“. Die Bezeichnung richtet sich nicht so sehr nach der Krankheitsdauer als nach der Entwicklung des Krankheitsbildes, insbesondere nach der Schnelligkeit, mit welcher die Blutveränderung auftritt, so dass von den verschiedenen Autoren Fälle von sehr verschieden langer Dauer noch als akute Leukämie bezeichnet werden. Im allgemeinen wird man wohl eine Dauer von vier Monaten als äusserste Grenze der akuten Leukämie gegenüber der chronischen betrachten dürfen. Allerdings steht in zahlreichen Fällen akuter Leukämie der anatomische Befund nicht mit der Annahme eines akuten Prozesses in Einklang, indem einzelne Veränderungen, so namentlich der Milztumor, ein exquisit chronisches Bild darbieten. In solchen Fällen erscheint es wohl fraglich, ob die Anamnese, auf welche sich die Diagnose der akuten Leukämie fast stets in erster Linie stützen muss, hinreichend verlässlich ist; es liegt viel näher anzunehmen, dass in solchen Fällen die Krankheit schon wesentlich länger bestand, als es nach den subjektiven Beschwerden, die den Kranken zum Arzt führten, den Anschein hat. Diese Erwägung legt es nahe, auf die Krankheitsdauer, beziehungsweise auf die Schnelligkeit des Verlaufes weniger Gewicht zu legen und für die Einteilung der Leukämie lediglich den Blutbefund heranzuziehen. Beachtenswert für die Diagnose der akuten Leukämie scheint das Auftreten entzündlicher, namentlich ulzeröser Veränderungen am Zahnfleisch und der Schleimhaut der Mundhöhle zu sein.

Hinsichtlich des Blutbefundes ergeben sich nun bei der lymphatischen Leukämie insofern Unterschiede, als in einer Reihe von Fällen vorwiegend oder ausschliesslich die kleinen Lymphocyten Ehrlichs ver-

mehrt sind, in einer Reihe anderer Fälle vorwiegend oder ausschliesslich grosse, einkernige Leukocyten (grosse Lymphocyten Ehrlichs) im Blute vorhanden sind. Von den meisten Autoren wird zwischen diesen beiden Formen kein Unterschied gemacht, vielmehr werden beide gemeinsam als lymphatische Leukämie bezeichnet und der Blutbefund mit dem Krankheitsverlauf in Zusammenhang gebracht, indem die akut verlaufenden Fälle stets, nach anderen Autoren meist mit Vermehrung der grossen Lymphocyten Ehrlichs, die chronisch verlaufenden Fälle mit einer Vermehrung der kleinen Lymphocyten einhergehen sollen. Ich habe jedoch in neuerer Zeit den Nachweis zu führen gesucht, dass beide Krankheitsbilder voneinander zu trennen sind, indem jene Fälle, die mit Vermehrung der echten (also kleinen) Lymphocyten einhergehen, die lymphatische Leukämie sensu strictiori darstellen, während jene Fälle, die durch Vermehrung grosser einkerniger Leukocyten (also der grossen Lymphocyten Ehrlichs) charakterisiert sind, ein besonderes Krankheitsbild repräsentieren, das in einer atypischen, der später zu besprechenden Lymphosarkomatose Kundrat-Paltauf sehr nahestehenden Wucherung des lymphatischen Apparates besteht. Es soll daher im folgenden zunächst nur von der kleinzelligen lymphatischen Leukämie (Leukämia lymphatica sensu strictiori) gesprochen werden. —

Blutbefund.

Der Blutbefund (Tafel I, Fig. 3) ist charakterisiert durch die enorme absolute und relative Vermehrung der echten (kleinen) Lymphocyten und zeigt im übrigen folgendes Verhalten: Die roten Blutkörperchen sind an Zahl vermindert und zwar meist beträchtlicher als bei der gemischtzelligen Leukämie, indem ihre Menge um 3 000 000 schwankt. Ihre Zahl nimmt im Laufe der Erkrankung namentlich kurze Zeit ante mortem oft sehr beträchtlich, in akut verlaufenden Fällen bisweilen rapid ab, so dass in den letzten Tagen unter Umständen weniger als 1 000 000 rote Blutkörperchen gezählt werden. Dabei findet sich oft geringe Poikilocytose und in einzelnen Fällen, aber keineswegs regelmässig, Polychromasie. Kernhaltige rote Blutkörperchen vom Charakter der Normoblasten sind in jedem Falle lymphatischer Leukämie anzutreffen, aber im allgemeinen in weitaus geringerer Anzahl als bei der gemischtzelligen Leukämie. Der Hämoglobingehalt ist in vielen Fällen sehr erheblich vermindert, bisweilen in bedeutend höherem Grade als der Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen entsprechen würde, so dass in solchen Fällen der Färbeindex kleiner als 1 ist.

Die weissen Blutkörperchen sind an Zahl vermehrt und zwar in den einzelnen Fällen in verschiedenem Grade; ihre Menge schwankt in weiten Grenzen. Nach Cabot betrug die höchste Zahl 220 000,

die niedrigste 30 000, der Durchschnitt betrug 141 000, war also weitaus kleiner als in seinen Fällen gemischtzelliger Leukämie. Nach den Erfahrungen anderer Autoren kommen aber beträchtlich höhere Zahlenwerte vor, so z. B. 410 000 (Sternberg [50]), 550 000 (Pinkus [42]), andererseits wurden aber in einzelnen Fällen lymphatischer Leukämie auch sehr niedrige Leukocytenmengen gefunden, vgl. Klein u. a. Dementsprechend ist auch das Verhältnis W:R in den einzelnen Fällen sehr verschieden; bei der beträchtlichen Vermehrung der Leukocyten und der oft sehr starken Abnahme der roten Blutkörperchen ist dasselbe meist ähnlich wie bei der gemischtzelligen Leukämie 1:40 bis 1:20 und erreicht in einzelnen Fällen auch Werte von 1:3 oder 1:2. Das Blutbild ist im Gegensatz zur gemischtzelligen Leukämie sehr einförmig, indem die Leukocyten fast ausschliesslich Lymphocyten sind, die im Durchschnitt 95 % (zwischen 92 % und 99 %) sämtlicher Leukocyten ausmachen. Der Rest verteilt sich auf die übrigen Leukocytenarten, so dass polymorphkernige und eosinophile Leukocyten sowie grosse einkernige Leukocyten im allgemeinen nur in verschwindender Minderzahl gefunden werden; in einzelnen Fällen konnte man auch Myelocyten in geringer Zahl im Blute nachweisen. Es sei ferner erwähnt, dass man in den gefärbten Bluttrockenpräparaten häufig eine grosse Zahl von Lymphocyten findet, die unscharf begrenzt sind, einen zackigen oder buchtigen Rand haben und nur schwach färbbar sind (Tafel I, Fig. 3 u. 4k). Diese Formen, auf die Fränkel und Gumprecht hingewiesen haben, wurden als Degenerationsprodukte der Lymphocyten aufgefasst, ihre Entstehung durch einen Zerfall derselben im strömenden Blute durch Karyorhexis und Karyolysis erklärt. Die Annahme einer Karyorhexis ist auf Grund des morphologischen Verhaltens dieser Gebilde jedenfalls abzulehnen, die Entstehung durch Karyolysis wäre wohl möglich, doch scheinen neuere Untersuchungen, namentlich Askanazys dafür zu sprechen, dass die fraglichen Gebilde nicht Degenerationsprodukte, sondern Artefakte sind, die bei Herstellung der Bluttrockenpräparate durch Zerquetschung der wenig widerstandsfähigen Lymphocyten entstehen.

Pathologische Anatomie und Histologie.

Der pathologisch-anatomische Befund der lymphatischen Leukämie deckt sich im wesentlichen mit dem der myelogenen (gemischtzelligen) Leukämie und soll daher hier gleichfalls nicht näher besprochen werden. Erwähnt sei jedoch, dass bei der lymphatischen Leukämie nicht selten Veränderungen im Zentralnervensystem (Blutungen) und an der allgemeinen Decke (in Form kleinerer und grösserer geschwulstähnlicher Bildungen) auftreten. Im histologischen Befunde weichen jedoch die gemischtzellige und lymphatische Leukämie sehr wesentlich voneinander

ab, weshalb eine kurze Darstellung desselben, wie er mit Hilfe der neueren Untersuchungsmethoden gewonnen wird, hier angeschlossen werden soll.

Die Milz (Taf. II, Fig. 8) ist in den einzelnen Fällen verschieden, bisweilen ganz enorm zellreich, dabei sind aber Follikel und Pulpastränge meist ziemlich deutlich abgrenzbar. Erstere bestehen fast ausschliesslich, letztere zum grossen Teil aus typischen (kleinen) Lymphocyten. Daneben finden sich in geringer Zahl grosse, einkernige, ungranulierte Zellen, in einzelnen Fällen auch spärlich neutrophile und eosinophile Myelocyten, letztere im allgemeinen nur in geringer Menge. Die Trabekel sind meist nicht wesentlich verbreitert.

In den Lymphdrüsen ist gewöhnlich infolge des sehr beträchtlichen Zellreichtumes die Abgrenzung von Follikel und Marksträngen nur undeutlich, so dass ihre Struktur in grösserer oder geringerer Ausdehnung verwischt ist. Sie bestehen ebenso wie die lymphatischen Einlagerungen in den Schleimhäuten fast ausschliesslich aus echten Lymphocyten, zwischen welchen das zarte Retikulum hie und da sichtbar ist, oft aber durch die dichten Zellhaufen verdeckt erscheint. Auch die Blutgefässe und Lymphsinus sind mit Lymphocyten vollgepfropft, nicht selten ist die Wand der kleinen Blutgefässe von Zügen von Lymphocyten durchsetzt, so dass es zur Entwicklung von kleinen Lymphomen in der Blutgefässwandung kommt (Benda), welche bisweilen frei in das Gefässlumen hineinragen. Manchmal ist auch die Drüsenkapsel von Lymphocyten streckenweise infiltriert. In einzelnen Fällen findet man auch in den Lymphsinus spärlich Myelocyten.

In der Leber (Taf. V, Fig. 15) sind die Kapillaren mehr oder minder dicht mit Lymphocyten angefüllt. Im interacinösen Bindegewebe finden sich unregelmässig begrenzte, kleinere und grössere, streifen- oder knötchenförmige, vielfach verzweigte und untereinander konfluierende Herde, welche aus dichtgedrängten, in die Maschen eines zarten Retikulums eingelagerten Lymphocyten bestehen; zwischen ihnen finden sich ganz vereinzelt polymorphkernige Leukocyten und neutrophile Myelocyten. Bisweilen sieht man auch innerhalb der Acini in der Umgebung der Zentralvene oder innerhalb der beschriebenen Infiltrationen Blutaustritte.

Die Herde in den Nieren bestehen gleichfalls aus grossen Mengen dichtgedrängter Lymphocyten, welche oft in der Umgebung von Glomerulis liegen und dieselben allseits umhüllen oder zwischen den Harnkanälchen eingelagert sind und dieselben verdrängen. Auch innerhalb dieser Herde finden sich ab und zu vereinzelt neutrophile Myelocyten.

Das Knochenmark (Taf. VI, Fig. 16) ist durchwegs enorm zellreich und blutreich und besteht zum grössten Teil aus Lymphocyten, enthält aber auch, allerdings in weitaus geringerer Zahl, grosse ein-

kernige ungranulierte Leukocyten, neutrophile und sehr spärlich eosinophile Myelocyten, polymorphkernige Leukocyten, kernhaltige rote Blutkörperchen und Myeloplaxen. Diese Zellarten sind in den einzelnen Fällen in sehr wechselnder Zahl vorhanden.

Die Blutungen im Zentralnervensystem, die meist in der Umgebung von Blutgefässen gelegen sind, schliessen bei mikroskopischer Untersuchung kleine Anhäufungen von Lymphocyten ein. In einzelnen Fällen fehlt diese Veränderung, hingegen findet sich Quellung und Körnelung der Ganglienzellen und degenerative Atrophie einzelner Nervenbahnen.

Die leukämischen Tumoren der Haut, deren histologischer Aufbau von Paltauf und Pinkus (41) eingehend studiert wurde, zeigen die gleiche Zusammensetzung wie die Lymphome im übrigen Körper. Sie bestehen aus dichten Anhäufungen von Lymphocyten innerhalb des Coriums, die bis in die oberflächlichen Schichten desselben reichen, nach Pinkus aber nicht über die papillären und subpapillären Gefässanastomosen hinausreichen. Die Blutgefässe der Haut sind mit Lymphocyten dicht gefüllt. Im wesentlichen die gleichen Veränderungen zeigen jene Formen der leukämischen Hauterkrankungen, die unter dem Bilde von Exanthemen, Purpura oder Erythemen einhergehen. Auch hier sind die Gefässe mit Lymphocyten vollgepfropft, im Corium finden sich allenthalben Anhäufungen von Lymphocyten, allerdings in geringerem Grade als bei den eigentlich leukämischen Hauttumoren. Im übrigen wechselt das histologische Bild in den einzelnen Fällen sehr beträchtlich, je nach der Reichlichkeit der Blutungen, sowie den anderweitigen Hautveränderungen (Blasenbildung, wobei sich oft Epithelwucherung findet, oberflächliche Nekrosen, Ulzerationen etc.).

Charcot-Leydenschc Kristalle kommen bei der lymphatischen Leukämie im allgemeinen nicht zur Beobachtung; es steht mit diesem Befund die Annahme eines engen Zusammenhanges derselben mit den eosinophilen Zellen in Einklang, da bei der lymphatischen Leukämie keine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisbar ist.

Variationen und Komplikationen des typischen Befundes.

In bezug auf das Blutbild ergeben sich zwischen den einzelnen Fällen nur quantitative Differenzen, indem die Vermehrung der Lymphocyten sehr verschieden sein kann und auch bei ein und demselben Fall die Zahl der Lymphocyten sehr beträchtlichen Schwankungen unterliegt. Ohne bekannte Ursache kann ihre Menge oft sehr beträchtlich abnehmen, um später wieder zu der früheren Höhe anzusteigen oder dieselbe zu übertreffen. Auffallende qualitative Veränderungen der Blutzusammensetzung ergeben sich hierbei nicht.

Es sei hier bereits erwähnt, dass jene Fälle, in welchen eine absolute Vermehrung der Leukocyten fehlt, wohl aber eine relative Vermehrung der Lymphocyten besteht, als ein selbständiges Krankheitsbild aufgefasst und als Pseudoleukämie bezeichnet werden, obwohl der anatomische Befund dem der lymphatischen Leukämie vollkommen gleicht. Berücksichtigt man aber, dass sich zwischen diesen Fällen und den Fällen typischer lymphatischer Leukämie in Anbetracht der grossen Schwankungen, welchen die Zahl der Leukocyten unterliegen kann, fliessende Übergänge finden, so ist man genötigt, die Pseudoleukämie als selbständige Erkrankungsform fallen zu lassen und sie der lymphatischen Leukämie zuzuzählen. Wir werden später noch darauf zurückkommen.

Der pathologisch-anatomische Befund wechselt in den einzelnen Fällen lymphatischer Leukämie sehr beträchtlich. Sind in einer Reihe von Fällen sämtliche Veränderungen deutlich ausgeprägt, so betrifft in einer anderen Reihe von Fällen die Erkrankung nur gewisse Abschnitte des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. So können die Lymphdrüsentumoren bisweilen nur in sehr geringem Grade entwickelt sein, indem alle Lymphdrüsen oder einzelne Lymphdrüsengruppen bloss eine geringfügige Vergrösserung aufweisen, ja es kann dieselbe auch vollständig fehlen; es kann ferner der Milztumor sehr klein sein, in einzelnen Fällen zeigt die Milz sogar die gewöhnliche Grösse. Es gehören hierher z. B. die Fälle von Walz (51) (sehr geringe Lymphdrüsenanschwellung, starke Vergrösserung der Milz, rotes Knochenmark) oder von Pappenheim (37) (keine Lymphdrüsenanschwellung; geringe Vergrösserung der Milz, rotes Knochenmark) etc.

Rückbildung der Veränderungen.

Wiederholt wurde in Fällen von lymphatischer Leukämie eine Rückbildung der Lymphdrüsentumoren und der Milzvergrösserung beobachtet, die teils im Anschluss an eine Arsentherapie, teils ohne jede nachweisbare Ursache auftrat. Meist geht die Rückbildung der lymphatischen Tumoren gleichzeitig mit einer quantitativen Änderung des Blutbefundes einher und können hierbei die Lymphdrüsen und die Milz sich sogar bis zu ihrer normalen Grösse zurückbilden. Es ist dies jedoch nicht eine wirkliche Ausheilung der Krankheit, da die lymphatischen Bildungen nach kürzerer oder längerer Zeit wieder ihre frühere Grösse erreichen.

Kombination mit Infektionskrankheiten.

Das anatomische und histologische Bild kann ferner durch das Hinzutreten entzündlicher Veränderungen und Ulzerationsprozesse, die, wie schon früher erwähnt, bei der lymphatischen Leukämie und zwar

besonders bei den akut verlaufenden Fällen sehr häufig zur Beobachtung gelangen (namentlich an der Schleimhaut des Mundes und Respirationstraktes), mannigfache Abweichungen gegenüber dem gewöhnlichen Verhalten aufweisen. Unter dem Einflusse interkurrenter, entzündlicher oder septischer Prozesse ebenso wie im Gefolge einer hinzutretenden Tuberkulose (in gleicher Weise, wie früher bei der gemischtzelligen Leukämie beschrieben) kommt es nicht selten zu einer vorübergehenden Rückbildung der Blutveränderung und der Schwellungen des lymphatischen Apparates, die, wie erwähnt, auch ohne nachweisbare Ursache auftreten kann. In vereinzelt Fällen entwickelt sich unter dem Einfluss einer septischen Erkrankung im Blute an Stelle der Lymphämie eine polynukleäre Leukocytose (vgl. auch Neutra), so in einem Falle Kleins (23), in welchem infolge Hinzutretens einer Pneumonie zu einer lymphatischen Leukämie die absolute Leukocytenzahl von 75 680 auf 2400 herunterging und dabei das relative Mengenverhältnis sich wesentlich veränderte, so dass an Stelle von 96,5 % Lymphocyten und 3,5 % polynukleärer Leukocyten, 39,5 % Lymphocyten und 60,5 % polynukleäre Leukocyten auftraten. Bezüglich der Anschauungen über die Ursachen der Rückbildung der Milz und Lymphdrüsentumoren bei der lymphatischen Leukämie unter dem Einfluss septischer Prozesse, worüber speziell Fränkel sich geäußert hat, vgl. S. 416.

Eine Kombination lymphatischer Leukämie mit Osteosklerose wurde bisher nicht beobachtet. Bemerkenswert ist, dass auch bei der lymphatischen Leukämie, ebenso wie bei der gemischtzelligen Leukämie, allenfalls vorhandenes entzündliches oder eitriges Exsudat ausschliesslich aus polynukleären Leukocyten besteht, obwohl dieselben im strömenden Blute relativ in verschwindender Zahl vorhanden sind.

d) Histogenese und Ätiologie der Leukämie.

Was die Entstehung der leukämischen Blutveränderung anlangt, so kann heute die Anschauung, dass die Leukämie eine Erkrankung des Blutes selbst sei (Löwit, Bisiadecki, Kottmann, Hirschlaff u. a.), als allgemein verlassen bezeichnet werden. Es besteht wohl kein Zweifel darüber, dass die im leukämischen Blute nachweisbaren Zellen aus den blutbildenden Organen in dasselbe gelangt sind; eine Vermehrung innerhalb der Blutbahn, die, wie der Nachweis von Karyokinesen im strömenden Blut beweist, zweifellos vorkommt, spielt nur eine untergeordnete Rolle. Es ist aber zur Zeit noch nicht endgültig entschieden, welche Organe der primäre Sitz der krankhaften Veränderungen sind. Zum grössten Teil fällt diese Frage mit der bereits besprochenen Histogenese der verschiedenen Leukocytenformen zusammen.

Entstehungsort der Leukämie.

Die Schwierigkeit der Beurteilung des primären Sitzes der Erkrankung folgt aus der später noch zu besprechenden Erscheinung, dass das gesamte lymphatische System eine gleichsinnige Umwandlung erfährt.

Während Virchow ursprünglich die Ursache der Leukämie in einer Erkrankung der Milz und Lymphdrüsen erblickte, vertritt Neumann auf Grund des anatomischen Befundes die Anschauung von dem myelogenen Ursprung der Leukämie. Für die gemischtzellige Leukämie ist diese Auffassung heute allgemein anerkannt, seit Ehrlich den Nachweis erbracht hat, dass die das Blutbild der gemischtzelligen Leukämie charakterisierenden Elemente myelogenen Ursprungs sind; diese Form der Leukämie führt daher auch den Namen Myelämie.

Anders die lymphatische Leukämie. Nach der Neumannschen Lehre, der sich auch Walz, Pappenheim, Grawitz, neuerdings Kelly (22) u. a. angeschlossen haben, ist auch die lymphatische Leukämie sowie überhaupt jede Leukämie stets myelogenen Ursprungs. Demgegenüber erklücken Ehrlich und seine Schüler den Ursprung der lymphatischen Leukämie in einer Wucherung des lymphadenoiden Gewebes im Körper und führten sie demnach ursprünglich auf eine Erkrankung der Lymphdrüsen zurück. Neuerdings wurde aber diese Anschauung unter dem Einflusse zahlreicher widersprechender Beobachtungen dahin erweitert (Pinkus), dass die lymphatische Leukämie im gesamten lymphadenoiden Gewebe des Körpers und daher auch im Knochenmark ihren Entstehungsort haben könne, da dieses ja gleichfalls lymphadenoides Gewebe enthalte und Lymphocyten produziere.

Auch nach dieser Auffassung besteht daher im Sinne Ehrlichs und Pinkus' ein wesentlicher histogenetischer Unterschied zwischen der gemischtzelligen oder myelogenen und der lymphatischen Leukämie, indem erstere stets myeloiden Ursprungs ist, letztere aber ihren Ursprung im gesamten lymphatischen Gewebe hat, eventuell also wohl auch in dem im Knochenmark vorhandenen, in anderen Fällen aber nur in den Lymphdrüsen.

Pappenheim erklärt sich mit dieser Fassung der Ehrlichschen Lehre nicht einverstanden. Bezüglich der gemischtzelligen Leukämie steht er mit Ehrlich und Pinkus in voller Übereinstimmung und nimmt ebenfalls an, „dass diese Erkrankung stets und immer nur myelogen und primär myelogenen Ursprungs ist.“ Dasselbe gilt aber nach Pappenheim auch bezüglich der lymphatischen Leukämie. Seiner Auffassung nach kann diese nicht einfach auf einer entsprechenden leukämischen Hyperplasie irgendwelchen lymphadenoiden Gewebes schlechthin beruhen, sondern seiner Meinung nach ist zwar

zum Zustandekommen einer Lymphocytenleukämie = lymphatischen Leukämie vor allem eine lymphadenoide Hyperplasie erforderlich, es muss dieselbe aber im Knochenmark ihren Sitz haben. Nach Pappenheim (37, 38) beruht die Lymphocytenleukämie ebenso wie die myeloide Leukämie unbedingt auf einer Knochenmarksalteration. Wenn aber auch beiden Formen der Leukämie, der gemischtzelligen und der lymphatischen Leukämie, gemeinsam ist, dass zu ihrer Entstehung das Knochenmark befallen sein muss, so besteht andererseits zwischen beiden ein prinzipieller Unterschied. Die gemischtzellige Leukämie ist nämlich eine essentielle und spezifische Erkrankung des Knochenmarkes (Wucherung des spezifischen Knochenmarksgewebes), bei der Lymphocytenleukämie ist aber die Beteiligung des Knochenmarkes nur Teilerscheinung oder eine bestimmte Erscheinungsform, beziehungsweise bestimmte Lokalisation einer allgemein lymphadenoiden Hyperplasie, also einer konstitutionellen Allgemeinerkrankung (Pappenheim).

Gegen die Ehrlichsche Auffassung des Ursprunges der lymphatischen Leukämie in den Lymphdrüsen wurde in erster Linie geltend gemacht, dass das Knochenmark in sämtlichen Fällen von Leukämie (auch der lymphatischen) verändert sei und dass es Fälle lymphatischer Leukämie gebe, welche ohne Lymphdrüsen und Milzschwellung, lediglich mit einer Veränderung des Knochenmarkes einhergehen, während trotzdem der Blutbefund das typische Bild der Lymphämie darbietet. Demgegenüber weist Pinkus (42) aber darauf hin, dass ein einwandfreier Fall lymphatischer Leukämie rein medullären Ursprunges, d. h. mit ausschliesslicher Beteiligung des Knochenmarkes bisher nicht bekannt ist, indem stets in diesen scheinbar ausschliesslich medullären Fällen, bei welchen makroskopisch Lymphdrüsen und Milz unbeteiligt waren, bei der histologischen Untersuchung doch auch in diesen Organen die Zeichen einer gesteigerten Lymphocytenproliferation nachweisbar waren.

Eine Durchsicht der einschlägigen Literatur lässt diesen Einwand Pinkus' vollständig berechtigt erscheinen. Ebenso nötigt die Berücksichtigung des klinischen Verlaufes in einzelnen Fällen von lymphatischer Leukämie (z. B. Zinkeisen, Rosenfeld [45]) zur Annahme, dass im Beginne der Erkrankung nur eine Veränderung der Lymphdrüsen bestanden hat, während die lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes erst später hinzugetreten ist. Andererseits aber zeigen die anatomischen und histologischen Befunde in manchen Fällen von lymphatischer Leukämie unwiderleglich, dass auch das lymphoid umgewandelte Knochenmark in wesentlicher Weise, bisweilen sogar weitaus überwiegend der Ursprungsort der lymphatischen Leukämie sein kann.

Die Berücksichtigung dieser Tatsachen lässt daher die Ehrlichsche Annahme in der von Pinkus modifizierten Form gerechtfertigt er-

scheinen, dass die lymphoide Leukämie in dem gesamten lymphoiden Gewebe des Körpers, dessen Bestandteil auch teilweise das Knochenmark bildet, ihren Ursprung nehmen kann. In der Mehrzahl der Fälle ist das lymphoide Gewebe in seiner ganzen Ausdehnung beteiligt, d. h. in der Mehrzahl der Fälle nimmt die lymphatische Leukämie sowohl in den Lymphdrüsen als in dem Knochenmark ihren Ursprung. In einzelnen Fällen aber sind vorwiegend oder ausschliesslich nur bestimmte Abschnitte des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates (Lymphdrüsen oder Knochenmark) ergriffen, Fälle, in welchen nur die Lymphdrüsen oder auch nur das Knochenmark — wenigstens im Beginne — den Entstehungsort der lymphatischen Leukämie bilden.

Entstehung der leukämischen Blutveränderung.

Was das Auftreten der verschiedenen Leukocytenarten in enormer Menge innerhalb der Blutbahn anlangt, so besteht nach Ehrlich ein prinzipieller Unterschied zwischen der lymphatischen und der gemischtzelligen Leukämie. Bei ersterer erklärt sich der Blutbefund nach Ehrlich durch eine passive Ausschwemmung, eine Ausspülung der im gesamten lymphatischen und hämatopoetischen Apparate an verschiedenen Stellen des Körpers in überaus reichlicher Weise gebildeten Lymphocyten in die Blutbahn. Andererseits kommt nach Ehrlich das Blutbild der gemischtzelligen Leukämie durch eine aktive Auswanderung der Myelocyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn zustande; die Blutveränderung dieser Form der Leukämie erklärt sich nach Ehrlich dadurch, „dass unter dem Einfluss der spezifisch leukämischen Noxe nicht nur die fertigen polynukleären Elemente, sondern auch ihre mononukleären, eosinophilen wie neutrophilen Vorstufen in das Blut einwandern“; es ist also „die myelogene Leukämie mit grosser Wahrscheinlichkeit den aktiven Leukocyten zuzurechnen.“

Mit dieser Annahme steht auch nach Ehrlich die früher erwähnte Beschaffenheit des Eiters, beziehungsweise entzündlicher Exsudate bei Leukämiekern im Einklang. Der Eiter bei der lymphatischen Leukämie besteht lediglich aus polymorphkernigen Leukocyten, da den Lymphocyten nach Ehrlich die aktive Beweglichkeit fehlt und sie nur durch passive Ausschwemmung in die Blutbahn gelangen. Aber auch die Tatsache, dass der künstlich erzeugte Eiter in Fällen myelogener Leukämie die Beschaffenheit des gewöhnlichen Eiters hat, widerspricht nach Ehrlich nicht seiner Annahme, denn es wäre „eine myelämische Beschaffenheit des Eiters nur dann zu erwarten, wenn an dem Orte der Entzündung die spezifische Noxe der Leukämie in konzentrierter Form vorhanden ist“; dazu kommt noch, dass die Myelocyten von der chemotaktischen

Reizung der gewöhnlichen infektiösen Agentien nicht im positiven Sinne beeinflusst werden.

Pappenheim (38, 39) erblickt in der leukämischen Blutveränderung nicht den Ausdruck einer „Knochenmarksleukocytose“, sondern die Folge einer „Knochenmarkshyperplasie“ und führt „das mannigfaltige Auftreten der Zellen im Blut nicht auf verschiedene funktionelle chemotaktische Reize zurück, sondern auf ein aktives Hineinwachsen, beziehungsweise passives Hineingepresstwerden des aktiv gewucherten Markparenchyms in die Blutbahn.“

Es sei ferner daran erinnert, dass Schur die bei der Leukämie im Blut auftretenden Myelocyten nicht als unfertige Zellen, als Vorstadien der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten auffasst, da im leukämischen Blut sich Myelocyten auch bereits zu einer Zeit finden, in welcher nur eine geringfügige oder selbst gar keine Leukocytenvermehrung besteht, also noch keine überstürzte Blutbildung angenommen werden kann. Er beruft sich hierbei auch auf eine eigene Beobachtung, in welcher die Leukocytenzahl in einem Falle von Leukämie 7000 bis 20 000 betrug und doch bereits reichlich Myelocyten im Blute vorhanden waren. Andererseits finden sich selbst bei hochgradigen Leukocytosen (in einem einschlägigen Falle Schurs betrug die Leukocytenzahl dauernd 50 000, vorübergehend sogar 240 000) in der Regel keine oder nur hie und da spärliche Myelocyten. Das Auftreten von Myelocyten kann daher nach Schur nicht als Folge einer überstürzten Blutbildung und einer Ausschwemmung unfertiger Zellen in das strömende Blut aufgefasst werden, vielmehr glaubt er in gleicher Weise wie Banti (2) aus der morphologischen Beschaffenheit der Myelocyten in diesen Fällen, wie bereits erwähnt, schliessen zu können, dass es sich hierbei um atypische, pathologische Zellformen handelt, die das Produkt eines krankhaft veränderten Mutterbodens darstellen.

Wieso die Ausschwemmung der Lymphocyten aus dem lymphatischen Gewebe in den Fällen lymphatischer Leukämie zustande kommt, ist zurzeit noch nicht geklärt. Einzelne Autoren (Benda, Mosse) erblicken die Ursache hierfür in der Infiltration der Wand der kleinen Blutgefäße innerhalb der leukämischen Lymphome mit Lymphocyten; es wäre demnach die Lymphocytenausschwemmung in diesen Fällen eine Steigerung eines physiologischen Vorganges (von Schuhmacher). Nach unseren sonstigen pathologisch-anatomischen Erfahrungen muss es zurzeit noch als fraglich bezeichnet werden, ob tatsächlich auf diese Weise der lymphämische Blutbefund zustande kommt. Dagegen sprechen auch Beobachtungen wie z. B. jene von Kühnau und Weiss, die zeigt, dass im Anschluss an eine Pilokarpininjektion anhaltende Lymphocytose auftritt. Solche Erfahrungen würden die Annahme nahelegen,

dass irgendwelche chemotaktische, uns unbekannte Einflüsse die Ausschwemmung der Leukocyten in die Blutbahn bewirken.

Wesen der leukämischen Organveränderungen.

Was die leukämischen Organveränderungen anlangt, so müssen wir auch hier die gemischtzellige und die lymphatische Leukämie getrennt betrachten.

Bei ersterer ist die Veränderung des Knochenmarkes von wesentlicher Bedeutung. Diese besteht in einer enormen Vermehrung der normalerweise dasselbe zusammensetzenden und für dasselbe spezifischen zelligen Elemente, also in einer Hyperplasie des Knochenmarkes. In den übrigen Abschnitten des lymphatischen Apparates besteht, wie die histologische Untersuchung zeigt, eine sogenannte „myeloide Umwandlung“, d. h. es finden sich in denselben mehr minder beträchtliche Anhäufungen von Myelocyten, also von Zellen, die, soweit bisher diesbezüglich Untersuchungen vorliegen, den betreffenden Organen normalerweise fremd sind und die aus dem Knochenmark stammen, also höchst wahrscheinlich auf dem Blutweg den betreffenden Organen zugeführt und in denselben abgelagert wurden.

Von einzelnen Autoren wird allerdings die myeloide Umwandlung des lymphatischen Apparates dadurch erklärt, dass in den betreffenden Organen von der frühesten Entwicklung her, also aus einer Zeit, da sie noch an der Blutbildung teilnahmen, Reste myeloiden Gewebes rudimentär oder latent vorhanden sind, ohne für unsere Untersuchungsmethoden nachweisbar zu sein. Unter verschiedenen pathologischen Bedingungen könne dieses latente myeloide Gewebe wieder manifest werden, wuchern und die myeloide Umwandlung der betreffenden Organe erzeugen. Diese Anschauung wurde vor allem von Dominici, ferner von Hirschfeld (15), Walz (51) und einigen anderen Autoren vertreten. Pappenheim fasste dementsprechend in einer früheren Arbeit „bei gemischtzelliger Leukämie die sekundären „Metastasen“ in den lymphoiden Organen, Milz und Lymphdrüsen, nicht als passiv-aktiv, entstanden durch Verschleppung und Weiterwucherung von Myeloidgewebe (Löwit), sondern als rein aktive Hyperplasien, bestehend aus Neubildung von Myeloidgewebe in diesen Organen, d. h. also auf myeloider Metaplasie beruhend“ auf. Auch Walz erklärt die Entstehung der Geschwulstbildungen bei der myelogenen Leukämie durch ein Wiedererwachen der hämatopoetischen Funktion in den verschiedenen Organen, lässt aber die Frage vorläufig dahingestellt, inwieweit dabei auch abgelagerte Zellen aus dem Blut eine Rolle spielen.

Es würde sich also im Sinne dieser Autoren bei der Leukämie nicht um eine Proliferation von verschleppten und sich dann vermehren-

den Zellen des Myeloidgewebes handeln, sondern derselbe unbekannte Reiz, welcher die Hyperplasie des Knochenmarkes erzeugt, würde auch auf das latent vorhandene myeloide Gewebe einwirken und myeloide Wucherung erzeugen.

Diese Erklärung ist aber einstweilen noch lediglich Hypothese und wäre nur durch den einwandsfreien Nachweis der supponierten Reste myeloiden Gewebes (oder indifferenter Stammzellen?) in den betreffenden normalen Organen zu stützen. Andererseits erscheint die Erklärung der myeloiden Umwandlung der Organe durch Ausschwemmung zelliger Elemente aus dem Knochenmark und Deponierung und Vermehrung derselben in den betreffenden Organen dadurch in hohem Grade wahrscheinlich, dass wir die myeloide Hyperplasie des Markes und die Ausschwemmung myeloider Elemente aus demselben in das Blut tatsächlich nachweisen können.

Auch Pappenheim schliesst sich in seiner neuesten Arbeit dieser Auffassung an, indem er erklärt, „dass Myeloidgewebe nur im Mark präexistent ist“, und indem er seiner Meinung dahin Ausdruck gibt, dass „bei myeloider Leukämie die sekundären Metastasen auf passivem Transport von myelogenem Zellmaterial auf dem Blutwege (ähnlich wie bei Sarkombildung, pyämischer Embolie) beruhen, ohne dass aber aus den Kapillaren Emigration durch die Gefässwände erfolgt. Hierfür sprechen Beobachtungen von Riesenzellenembolie in den Fällen von Schwarz (48) und Michaelis (30)“. Und weiter: „Indem die passiv verpflanzten Zellen, die Myelocyten, dann einzeln aktiv fortwuchern, tritt myeloide Degeneration der passiv-aktiv vergrösserten Milz ein.“

Die myeloide Umwandlung wird vielfach als Metastasierung bezeichnet und in diesem Sinne war auch bereits in den vorstehenden Ausführungen von Metastasen die Rede. Virchow hat schon, allerdings nur mit einiger Einschränkung, diesen Ausdruck gebraucht, indem er angibt, dass bei der Leukämie „die hyperplastische Erkrankung anderer Organe, also eine Art von Metastase“ vorkomme.

Man ist auch tatsächlich nur bis zu einem gewissen Grade berechtigt, bei der gemischtzelligen Leukämie von „leukämischen Metastasen“ zu sprechen, da der Begriff der Metastase hier eine andere Umgrenzung erhalten muss, als es in der Geschwulstlehre der Fall ist.

Allerdings vertritt in neuester Zeit Banti (2) auf Grund einer Identifizierung der myeloiden Umwandlung mit echter Metastasenbildung eine besondere Auffassung der Leukämie. Er betont, „dass die vom leukämischen Prozess sekundär betroffenen Organe sich vollkommen passiv verhalten und dass ihre Zellen entarten und verschwinden. Das neue myeloide Gewebe rührt ganz von myeloiden Elementen her, die

das Blut zugeführt hat und durch die ihnen eigene Fortpflanzungstätigkeit erst die Knötchen und dann die myeloide Infiltration bilden“. Er fasst daher die „sekundären myeloiden Krankheitsherde“ als Metastasen auf und gelangt zu dem Schlusse, dass die myelogene Leukämie „eine systematische myelogene Sarkomatose der blut- und lymphopoetischen Apparate“ ist.

Diese Auffassung, welche in analoger Weise vereinzelt auch von anderen Autoren vertreten wurde, scheint jedoch zu weit zu gehen. Wenngleich zweifellos die Bildung sekundärer Herde gleicher Zusammensetzung wie das primär veränderte Knochenmark an die Metastasierung maligner Neubildungen, also wohl auch der Sarkomatose erinnert, so unterscheiden sich die anatomischen Veränderungen der Leukämie hinlänglich von dieser dadurch, dass die leukämischen Geschwulstbildungen von den typischen Elementen des Knochenmarkes und nicht, wie die myelogenen autonomen Tumoren, von atypischen Zellen gebildet werden (von Banti und Schur wird allerdings wie eingangs erwähnt, die gegenteilige Anschauung vertreten), dass sie lokal begrenzt sind und nicht schrankenlos auf die Umgebung übergreifen. Bei dem Fehlen dieser beiden Eigenschaften, die wohl das Wesen der echten, sogenannten malignen Geschwülste ausmachen, geht es nicht an, die leukämischen Bildungen als echte Metastasen und damit die gemischtzellige Leukämie als eine Sarkomatose aufzufassen. Andererseits ist aber zuzugeben, dass dieses Krankheitsbild in Anbetracht der sekundären Veränderungen, id est der myeloiden Umwandlung des lymphatischen Apparates, eine besondere Stellung einnimmt und sich keine Analogie hierfür in anderen hyperplastischen Prozessen findet.

Keine der erwähnten Hypothesen stellt mangels positiver Beweise die Entstehung der leukämischen Organveränderung vollständig klar. Metastase und Metaplasie sind in der Pathologie geläufige Vorgänge, wenn auch letztere gegenüber den alten Vorstellungen in der jüngeren Zeit wesentliche Einschränkungen erfahren hat. Die myeloide Umwandlung der Organe bei der gemischtzelligen Leukämie deckt sich aber mit keinem der beiden Prozesse vollständig, weder mit der Metastase noch mit der Metaplasie. Einstweilen ist nur die Tatsache sicher gestellt, dass die oft sehr beträchtliche Vergrösserung des lymphatischen Apparates bei der gemischtzelligen Leukämie zum grössten Teil durch das Auftreten myeloider Elemente bedingt ist. Inwieweit auch eine Hyperplasie der betreffenden Organe hierbei beteiligt ist, beziehungsweise ob eine solche überhaupt stattfindet, ist derzeit noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Anders verhält sich die lymphatische Leukämie. Die derselben zugrunde liegenden anatomischen Veränderungen sind nach dem histo-

logischen Befunde als lokal entstandene Hyperplasien des lymphadenoiden Gewebes aufzufassen und werden in neuerer Zeit allgemein (Walz, Pinkus, Pappenheim u. a.) in diesem Sinne gedeutet. Die lymphatisch-leukämischen Metastasen sind im Sinne dieser Autoren „nichts anderes als Hyperplasien normal vorhandenen, retikulären Gewebes und vollständige Analoga des hyperplasierten Lymphdrüsengewebes“ (Walz). Ebenso sprechen nach Pinkus „schwerwiegende Gründe dafür, dass die lymphatischen Anhäufungen sämtlich an Ort und Stelle aus vorgebildeten kleinen (in vielen normalen Organen bisher konstatierten) Lymphocytenhäufchen durch Zellteilung hervorgehen“. Auch Pappenheim steht auf dem Standpunkt, „dass bei lymphadenoider Leukämie die sog. Metastasen als äquivalente autochtone Lymphome oder Granulome, auf jeden Fall als aktive selbständige Proliferationserscheinungen aufgefasst werden müssen, vergleichbar und äquivalent der primären Drüsen- oder Markhyperplasie“.

Die Hyperplasie bezieht sich also nach dieser Auffassung nicht nur auf die gewöhnlichen Fundorte lymphadenoiden Gewebes (Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark etc.), sondern auch „auf weit verbreitete, normal vorhandene, aber ohne entzündliche Vergrößerung kaum sichtbare, kleine Bezirke retikulären Gewebes“, wie sich solches in den verschiedensten Organen findet, z. B. in der Lunge und Leber (Arnold) oder in der Haut, der Niere, den Gefässwänden (Ribbert). Wenn auch diese Auffassung der lokalen Entstehung der Lymphome bei der lymphatischen Leukämie nach den vorliegenden Befunden wohl sicher zurecht bestehen dürfte, so zeigen andererseits die früher mitgeteilten histologischen Befunde, dass auch bei der lymphatischen Leukämie, wenngleich in weitaus geringerem Grade als bei der myelogenen Leukämie, eine Ausschwemmung von Knochenmarkselementen in die einzelnen Organe stattfindet, die allerdings, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Grade an der Vergrößerung der einzelnen Abschnitte des lymphatischen Apparates Anteil haben dürfte.

Es fehlt allerdings nicht an Stimmen, welche auch die lymphatisch leukämischen Geschwülste in anderer Weise deuten. So nimmt neuerdings namentlich Banti dagegen Stellung, dass die lymphatischen Bildungen in den verschiedenen lymphatischen Organen aus dem bereits normalerweise vorhandenen lymphatischen Gewebe hervorgehen, indem er darauf hinweist, dass ihre reichliche Entwicklung, so z. B. die diffuse, gleichmässige, lymphatische Infiltration der Leber, einer derartigen Annahme widerspricht. Banti hält diese Bildungen für hämatogene Metastasen analog den Bildungen der myelogenen Leukämie. „Die lymphoiden, zelligen Elemente, die von den leukämisch erkrankten Organen losgelöst und in entfernte Organe gelangt sind, besitzen die Fähigkeit

weiterer Entwicklung und erzeugen sekundäre Kolonien mit gleicher Textur wie die ursprünglichen, auch wenn in jenen Teilen normalerweise kein lymphatisches Gewebe vorhanden ist. Die Metastase bildet im Verlauf der Leukämie den — man kann sagen — gewöhnlichen Vorgang.“ Banti hält daher auch die lymphatische Leukämie „für eine systematische lymphadenoide Sarkomatose der lympho-hämoetischen Organe“.

Wenn nun auch bezüglich der lymphatisch-leukämischen Bildungen zugegeben wurde, dass sie nicht ausschliesslich durch Hyperplasie normalerweise bereits vorhandenen lymphatischen Gewebes entstanden sind — keineswegs ist diese Auffassung absolut auszuschliessen —, sondern dass sie vielleicht teilweise auch durch Ausschwemmung von Lymphocyten aus dem Blute und Deponierung der Zellen in den verschiedenen Organen zustande kommen, so würde dies noch keineswegs die Deutung der lymphatischen Leukämie als Sarkomatose rechtfertigen; eine derartige Auffassung ist aus denselben Gründen, die eben bei Besprechung der gemischtzelligen Leukämie geltend gemacht wurden, abzulehnen. Die Auffassung Bantis über die lymphatische Leukämie erklärt sich allerdings zum Teil auch daraus, dass jene in dem nächsten Kapitel zu besprechende atypische Wucherung des lymphatischen Apparates, der tatsächlich eine besondere Stellung im System zukommt und die, wie wir sehen werden, zweifellos den Lymphosarkomatosen sehr nahe steht, bisher der lymphatischen Leukämie zugezählt wurde.

Andererseits ist mit dem Begriff der Hyperplasie allerdings nur schwer vereinbar, dass bei der Leukämie eine mehr oder weniger vollständige Verdrängung des normalen lymphatischen Gewebes durch Zellen einer Art stattfindet.

Wir müssen daher einstweilen an der von der Mehrzahl der Autoren vertretenen Anschauung festhalten und in der Leukämie einen Krankheitsprozess besonderer Art erblicken, der nicht den echten, autonomen Geschwulstbildungen beizuzählen ist. Freilich ist das Wesen und die Bedeutung der Zellausschwemmung zurzeit noch völlig unaufgeklärt, auch ist es auffallend, dass die Deponierung der myeloiden und lymphoiden Elemente immer nur innerhalb bestimmter Organe (Milz, Lymphdrüsen etc.) erfolgt. Eine zureichende Erklärung für diese Erscheinung vermögen wir derzeit noch nicht zu geben, doch drängt dieselbe zur Annahme von noch innigeren als zurzeit bekannten Beziehungen zwischen den einzelnen Abschnitten des lymphatischen und hämatoetischen Apparates und eines nur dieselben treffenden Reizes.

Auf Grund der im vorstehenden geschilderten Befunde ergibt sich, dass die von Ehrlich vorgeschlagene Trennung der myelogenen (gemischtzelligen) und der lymphatischen Leukämie vollständig be-

gründet und auch weiterhin aufrecht zu erhalten ist, wobei die ursprüngliche Annahme Ehrlichs im Sinne Pinkus zu erweitern ist. Die Notwendigkeit der Trennung ergibt sich nicht nur aus der Verschiedenheit des Blutbefundes, sondern auch aus dem Unterschied im histologischen, weniger im anatomischen Organbefunde. Ob Ehrlichs (von anderen Autoren bestrittene) Annahme richtig ist, dass die myelogene Leukämie eine aktive, die lymphatische Leukämie eine passive Leukocytose darstellt, ist allerdings fraglich geworden.

Übergänge zwischen beiden Leukämieformen.

Mehrfach wurde der Übergang einer gemischtzelligen Leukämie in eine lymphatische und umgekehrt behauptet, doch liegt bisher, wie auch Pappenheim unlängst hervorhob, keine einwandfreie einschlägige Beobachtung vor. Nach Pappenheim gibt es „nur im hämatologischen Sinne solche Pseudo-, Zwischen- und Übergangsformen, nicht aber hinsichtlich der pathologischen Prozesse“, indem z. B. durch Aufpfropfung einer Leukocytose (infolge einer interkurrenten Erkrankung) auf einen lymphämischen Blutbefund Veranlassung zu einer irrigen Deutung gegeben wird. Es sind daher myeloide und lymphatische Leukämie im Sinne Ehrlichs zu trennen, wobei es aber einstweilen noch dahingestellt bleibt, ob, wie Ehrlich anzunehmen geneigt ist, „die lymphatische und die myelogene Leukämie eine ganz verschiedene Ätiologie haben“.

Ätiologie.

Diese Frage ist solange nicht zu entscheiden, als die Ätiologie der Leukämie überhaupt noch vollkommen unklar ist. Die Ursache der leukämischen Veränderungen, id est der Hyperplasie des Knochenmarkes, beziehungsweise des gesamten lymphatischen Apparates, sowie der Ausschwemmung der Knochenmarkzellen in die Blutbahn und der Ablagerung derselben in verschiedenen Organen kennen wir nicht. Wie bei einer Reihe anderer Erkrankungen würde auch für das Zustandekommen der Leukämie in verschiedenen Verhältnissen die Erklärung gesucht (vgl. das Referat von Walz). So wurden ungünstige äussere Lebensbedingungen sowie geistige und körperliche Überanstrengung, ferner (sowie sonst in der pathologischen Anatomie im Sinne von Ersatzhypertrophien) das Überstehen gewisser Infektionskrankheiten (Diphtherie, Influenza, Malaria, Lues etc.) herangezogen, ohne dass die aktive Bedeutung dieser Faktoren erwiesen wäre. Häufig wurden auch Traumen, namentlich der Milz, als das auslösende Moment der Leukämie angesehen, doch steht auch für diese Annahme der Beweis noch aus. Dasselbe gilt für die bereits wiederholt als Erreger der Leukämie beschriebenen Bak-

terien und Parasiten (Klebs, Mac Gillavry, Kelsch und Vaillard u. a.). In jüngster Zeit hat Löwit Protozoen, „Hämamöben“, als Erreger der Leukämie angesprochen und geglaubt, für verschiedene Formen derselben auch verschiedene Parasiten nachweisen zu können, doch ist es einstweilen noch vollständig unerwiesen, dass die fraglichen Gebilde parasitärer Natur sind. Die diesbezüglichen Angaben Löwits stiessen ziemlich allgemein auf entschiedenen Widerspruch und wurden insbesondere von Türk widerlegt, der die Gebilde Löwits auf Veränderungen von Mastzellen zurückführt. Dabei ist aber die Möglichkeit eines parasitären Ursprungs — so namentlich in Anbetracht gewisser neuerer Erfahrungen über Protozoen- (Trypanosomen-) Erkrankungen — gewiss nicht von der Hand zu weisen, wenn auch der Erreger derzeit noch nicht gefunden wurde. —

2. Pseudoleukämie.

Literatur.

1. Grawitz, l. c.
2. Klein, Lymphocytämie und Lymphomatose, l. c.
3. Paltauf, Lymphosarkom (Lymphosarkomatose; Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom). Diese Ergebn. III. Jahrg. 1896. S. 652.
4. Pappenheim, Über Pseudoleukämie und verschiedene verwandte Krankheitsformen. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 71. H. 2.
5. Pinkus, l. c.
6. Senator, Über lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 1.
7. Sternberg, Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Zentr.-Bl. f. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. Bd. II. 1899.
8. Derselbe, Über lymphatische Leukämie. l. c.
9. Türk, Ein System der Lymphomatosen. l. c.

Einleitung.

Wir verstehen unter Pseudoleukämie ein Krankheitsbild, das anatomisch und histologisch der lymphatischen Leukämie vollständig gleicht, sich aber von derselben durch den Blutbefund unterscheidet.

Bald nach der Entdeckung der Leukämie durch Virchow wurden Krankheitsbilder bekannt, welche in ihrem anatomischen Verlaufe der Leukämie ähnlich waren, d. h. wie diese mit einer Vergrößerung des lymphatischen Apparates einhergingen, sich aber durch den Mangel der leukämischen Blutveränderung von derselben unterschieden. Im Laufe der Zeit wurde eine ganze Reihe von Bezeichnungen für derartige Krankheitsprozesse in Vorschlag gebracht, so z. B. Hodgkinsche Krankheit (Wilks), malignes Lymphom (Billroth), progressive multiple Lymphdrüsenhypertrophie (Wunderlich), multiple Lymphadenome ohne Leukämie (Cohnheim), maligne aleukämische Lymph(aden)ome

(Orth)¹⁾, Lymphosarkom (Virchow), heterologe geschwulstförmige Neubildungen von adenoider oder cytogener Substanz (Wagner), Adénie (Trousseau), Hypertrophie sans leucémie (Cossy), Drüsensarkom (Langenbeck), Anaemia sive Cachexia lymphatica (Wilks), Cachexia sans leucémie (Bonfils), Desmoidkarzinom (Schulz), malignes Lymphosarkom (Langhans), Lymphome ganglionnaire anémique (Lanceraux) multiple Lymphomatosis (Korach); von Cohnheim rührt der Name Pseudoleukämie her.

Die neueren anatomischen Untersuchungen haben nun den Nachweis erbracht, dass unter diesen verschiedenen und synonym gebrauchten Bezeichnungen bisher zweifellos anatomisch ganz verschiedene Krankheitsprozesse zusammengefasst wurden, die auf Grund des anatomischen und histologischen Befundes voneinander zu trennen sind, zum Teil den hier in Betracht kommenden primären Systemerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates überhaupt nicht zuzuzählen, sondern als Lokalisationen einer Infektionserkrankung im lymphatischen Apparat zu betrachten sind, zum Teil aber nur besondere klinische Erscheinungsformen der bereits besprochenen Krankheitsprozesse darstellen.

Im folgenden soll zunächst die eigentliche Pseudoleukämie sensu strictiori behandelt werden.

Blutbefund.

Derselbe wurde früher im allgemeinen für normal erklärt. Die roten Blutkörperchen zeigen wohl meist eine Verminderung ihrer Zahl, doch ist dieselbe gewöhnlich nicht sehr bedeutend und wird nur bisweilen kurze Zeit vor dem Tode beträchtlicher. Die in manchen Fällen vorhandene Poikilocytose erreicht keinen besonders hohen Grad. In einzelnen Fällen finden sich auch kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten) in geringer Zahl. In diesen Fällen besteht eine Abnahme des Hämoglobingehaltes, die der Abnahme der Zahl der Erythrocyten entspricht. Von Wichtigkeit ist der Befund an den Leukocyten. Die weissen Blutkörperchen sind an Zahl nicht oder nur in geringem Grade vermehrt, so dass das Verhältnis W : R die Grenze von 1 : 200 bis 1 : 100 nicht überschreitet. Nach Ehrlich und Pinkus besteht aber in den Fällen von Pseudoleukämie stets eine relative Vermehrung der Lymphocyten (bei normaler Gesamtzahl der Leukocyten), so dass das normale Verhältnis der Lymphocyten zu den polymorphkernigen Leukocyten von 1 : 3 sich wesentlich zugunsten der Lymphocyten ändert. Ehrlich und Pinkus (5) erblicken in dieser relativen Lymphocytose ein

¹⁾ Orth gebraucht statt der Bezeichnung Lymphadenome den Namen „maligne leukämische und aleukämische Lymphome“, um der neuen anatomischen Nomenklatur Rechnung zu tragen, die statt „Glandulae lymphaticae“ „Nodi lymphatici“ eingeführt hat.

charakteristisches Symptom der Pseudoleukämie. Grawitz (1) fand aber unter sechs untersuchten Fällen von Pseudoleukämie nur in einem Falle eine relative Vermehrung der Lymphocyten (bei gleichzeitig ziemlich erheblicher Leukocytose), während in den anderen fünf Fällen das Verhältnis der Lymphocyten zu den Leukocyten normal war oder sogar eine relative Lymphocytenverminderung bestand. Grawitz erblickt daher in dem Lymphocytenbefund kein charakteristisches und für die Diagnose verwertbares Merkmal. Auch Türk (9) weist darauf hin, dass nicht in allen Fällen von Pseudoleukämie eine relative Lymphocytose nachweisbar ist; eine eigene Beobachtung ist ebenfalls in diesem Sinn verwertbar.

Pathologische Anatomie und Histologie.

In der Mehrzahl der Fälle echter Pseudoleukämie wurde bei der Obduktion eine ziemlich gleichmässige Erkrankung des ganzen lymphatischen und hämatopoetischen Apparates gefunden, indem fast sämtliche äussere und innere Lymphdrüsen zu mehr oder minder mächtigen Tumoren herangewachsen waren und auch die Milz im allgemeinen eine sehr bedeutende Vergrösserung aufwies. Ausserdem fanden sich knoten- oder streifenförmige, lymphoide Einlagerungen in der Leber, Niere, Lunge, im Magendarmkanal, Knochen und in den anderen Organen. Diese allgemeine Ausbreitung der Pseudoleukämie brachte schon Wunderlich in dem Anfangssatze seiner grundlegenden Arbeit zum Ausdruck, indem er sagte: „Es gibt eine eigentümliche Krankheitsform (sc. Pseudoleukämie), welche sich vornehmlich charakterisiert durch allmählich sich ausbildende und zunehmende, höchst zahlreiche, zum Teil kolossal werdende Intumescenzen der äusseren und inneren Lymphdrüsen, woneben aber gewöhnlich bald in diesen, bald in jenen inneren Organen, am häufigsten in der Milz, dann in der Leber, seltener in den Nieren, den Magendrüsen, Darmfollikeln, in den Lungen, dem Pharynx etc. eigentümliche derbe Ablagerungen entstehen.“

Der anatomische und histologische Befund an den einzelnen Organen ist im wesentlichen dem der lymphatischen Leukämie vollständig gleich, nur fehlt bei der Pseudoleukämie (entsprechend dem beschriebenen Blutbefunde) die Überfüllung der Blutgefässe mit Lymphocyten (Tafel VI, Fig. 17).

Variationen und Komplikationen des typischen Befundes.

Im Blute sind die Zeichen der Anämie (die Abnahme der roten Blutkörperchen, die Verminderung des Hämoglobingehaltes und das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen) in den einzelnen Fällen in verschieden hohem Grade, im allgemeinen aber nicht sehr beträcht-

lich ausgebildet. Das Verhältnis W : R ist meist normal, in einzelnen Fällen sind aber die Leukocyten vermehrt, ohne dass ihre Zunahme einen hohen Grad erreichen würde. Die relative Vermehrung der Lymphocyten, die nach Ehrlich und Pinkus in jedem Fall von Pseudoleukämie vorhanden sein soll, scheint, wie bereits erwähnt, in einzelnen Fällen auch fehlen zu können.

Was den anatomischen Befund anlangt, so betreffen die Veränderungen in der Regel den gesamten lymphatischen Apparat, wenn sie auch nicht alle Abschnitte desselben gleichzeitig befallen, sondern häufig zuerst eine Lymphdrüsengruppe, meist die des Halses, ergreifen und sich dann etappenweise auf das übrige lymphatische Gewebe, namentlich die verschiedenen Lymphdrüsen, ausbreiten. Dabei kommt es auch häufig vor, dass die eine oder die andere Drüsengruppe in besonders hohem Grade ergriffen ist, während ab und zu auch einzelne Drüsengruppen freibleiben können, wenn auch, wie bereits erwähnt, im allgemeinen sämtliche Lymphdrüsen vergrößert sind. In den meisten Fällen ist die Vergrößerung der Lymphdrüsen am Halse besonders hochgradig und wird auch klinisch meistens am frühesten bemerkt. Bezüglich des übrigen lymphatischen Apparates, Milz, Knochenmark und namentlich der lymphatischen Anhäufungen in den Schleimhäuten gilt ebenfalls, dass sie in den einzelnen Fällen in verschieden hohem Grade affiziert sind. Im grossen und ganzen zeigt aber die Pseudoleukämie, wie bereits hervorgehoben, eine Ausbreitung über den gesamten lymphatischen Apparat.

Wir haben in den vorstehenden Ausführungen die Pseudoleukämie im Sinne Paltauf's (3) als eine allgemeine, universelle Erkrankung des lymphatischen Organsystems betrachtet; wir müssen aber hierbei erwähnen, dass von einzelnen Autoren auch lokale oder regionäre Pseudoleukämien beschrieben wurden, bei welchen nur bestimmte Abschnitte des lymphatischen Apparates ergriffen sein sollten. Auf diese Weise versuchte man eine volle Analogie zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie herzustellen, indem in analoger Weise, wie ursprünglich bei der Leukämie, eine lienale, lymphatische und medulläre Form der Pseudoleukämie unterschieden wurde. Auch Pappenheim (4) lässt in seiner neuesten Publikation noch diese drei Formen gelten und fügt als vierte eine Gruppe der Mischformen hinzu. Französische Autoren wie Jaccoud unterschieden sogar sechs Formen der Pseudoleukämie, indem sie ausser den bereits genannten noch eine Pseudoleucémie intestinale, cutanée und amygdaliene aufstellten.

Einzelne dieser sogenannten lokalen Pseudoleukämieformen wurden mit besonderen Namen belegt und als selbständige Krankheitsbilder beschrieben; von diesen soll später noch ausführlich die Rede sein. Hier

sei nur bemerkt, dass nach den vorliegenden Beobachtungen kein Grund zur Unterscheidung lokaler oder regionärer Pseudoleukämien vorliegt. Eine Berechtigung kommt nur jener Form der medullären Pseudoleukämie zu, die als Myelom im engeren Sinne bezeichnet wird, worauf wir später noch zu sprechen kommen werden. Für die Zugehörigkeit der sogenannten lienalen Pseudoleukämie (isolierte Milzschwellung) oder der lymphatischen Pseudoleukämie (isolierte Lymphdrüsenanschwellung) zu diesem Krankheitsbilde ist einerseits vorderhand jeder Beweis noch ausständig, während andererseits die einschlägigen Fälle auch eine andere Deutung gestatten, indem dieselben sich zum Teil als schwere Anämien, zum Teil als Infektionskrankheiten oder a. dgl. erwiesen, die mit Milz- oder Lymphdrüsenanschwellung einhergingen.

Gegen die Annahme verschiedener Pseudoleukämien wäre auch anzuführen, dass die Gewebsprodukte stets einerlei lymphatischen Baues sind.

Wir müssen daher vorderhand an der Auffassung der Pseudoleukämie als einer universellen Erkrankung des lymphatischen Apparates festhalten, wenn auch, wie bereits besprochen, in den einzelnen Fällen nicht immer sämtliche Organe des Systems ergriffen sind. In gleicher Weise wird ja heute auch die Leukämie nicht nach der hauptsächlichsten Lokalisation der Erkrankung (Milz-, Lymphdrüsen oder Knochenmark) eingeteilt und stellt auch die Leukämie eine universelle Erkrankung des lymphoiden, beziehungsweise myeloiden Gewebes dar, wenn auch in einzelnen Fällen nicht der gesamte lymphatische und hämatopoetische Apparat ergriffen ist.

Bisweilen wurde bei der Pseudoleukämie spontan oder unter dem Einfluss einer Therapie (namentlich des Arsen) eine teilweise oder fast vollständige Rückbildung der Lymphdrüsentumoren und der Milzvergrößerung beobachtet, doch treten dieselben wohl immer nach einiger Zeit neuerdings auf. Gegenüber den vereinzelt mitgeteilten Fällen von vollständiger Heilung der Pseudoleukämie wird daher grosse Skepsis am Platze sein.

Gelegentlich kommen die pseudoleukämischen Veränderungen nicht zur vollen Entwicklung, wenn interkurrente Erkrankungen frühzeitig zum Exitus führen.

Von Kombinationen der Pseudoleukämie mit anderen Erkrankungen sei besonders die Tuberkulose erwähnt. Soweit solche Beobachtungen vorliegen, handelt es sich meist um eine mehr minder ausgedehnte akute miliare Ausbreitung eines älteren chronischen Prozesses, die in der Regel terminal auftritt. Bei histologischer Untersuchung findet sich in diesen Fällen lediglich ein Nebeneinander beider Prozesse, ohne dass die pseudoleukämischen Veränderungen durch die Tuberkulose

beeinflusst werden. Es ist daher das anatomische und histologische Bild in solchen Fällen wesentlich verschieden von jenem später zu besprechenden Krankheitsbild eigenartiger Tuberkulose, das klinisch häufig eine Pseudoleukämie vortäuscht, sich jedoch anatomisch und histologisch sehr wesentlich von derselben unterscheidet.

Eine Kombination von Pseudoleukämie und allgemeiner Osteosklerose wurde bisher nur in einem Falle beobachtet, den Baumgarten als myelogene Pseudoleukämie auffasste. Doch muss bemerkt werden, dass die Zugehörigkeit dieses Falles zur Pseudoleukämie wohl sehr zweifelhaft ist. Im übrigen sei bezüglich der Auffassung Baumgartens über die Beziehung zwischen Osteosklerose und Pseudoleukämie auf das S. 421 Gesagte verwiesen.

Über den Zusammenhang der Pseudoleukämie mit der Leukämie oder Lymphosarkomatose, beziehungsweise über den Übergang dieser Krankheitsprozesse ineinander soll später noch die Rede sein.

Histogenese und Ätiologie.

Die anatomischen Veränderungen bei der Pseudoleukämie stellen, soweit wir dieselben zu beurteilen vermögen, eine echte Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates dar. Es handelt sich um eine Vergrösserung sämtlicher oder fast sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz, meist auch des übrigen lymphatischen Gewebes, dessen Zellreichtum durch eine oft ganz enorme Vermehrung von Lymphocyten bedingt ist. Die Veränderung des Knochenmarkes besteht in gleicher Weise in einer Hyperplasie seines lymphatischen Gewebes; auch die pseudoleukämischen Knoten und Infiltrate in den verschiedenen Organen sind nicht den Metastasen echter Geschwulstbildungen vergleichbar, sondern gehen, wie bereits bei der lymphatischen Leukämie besprochen, aus einer Hyperplasie des an den betreffenden Stellen normalerweise bereits vorhandenen lymphatischen Gewebes hervor. Wie gleichfalls bei der lymphatischen Leukämie bereits ausgeführt, scheint auch bei der Pseudoleukämie eine Ausschwemmung von Knochenmarkselementen in das Blut und eine Deponierung derselben in verschiedenen Organen stattzufinden, doch ist dieselbe zu gering, als dass sie einen nennenswerten Anteil an den Schwellungen der Lymphdrüsen, beziehungsweise des übrigen lymphadenoiden Gewebes hätte.

Der anatomische und histologische Befund der Pseudoleukämie, die universelle Hyperplasie des lymphoiden Gewebes, deckt sich mithin vollständig mit dem der lymphatischen Leukämie und besteht der Unterschied zwischen denselben ausschliesslich im Blutbefund und zwar, wenn man im Sinne Ehrlichs und Pinkus ein relative Lymphocytose als charakteristisch für die Pseudoleukämie ansieht, nur in quantitativen

Verhältnissen. Für diese Fälle kann es demnach keinem Zweifel unterliegen, dass die echte lymphatische Leukämie und die echte Pseudoleukämie in sehr nahen Beziehungen zueinander stehen und voneinander nicht abgegrenzt werden können. Bei beiden Prozessen handelt es sich um eine Hyperplasie des gesamten oder fast des gesamten lymphatischen Apparates, bei beiden Prozessen erfolgt eine Ausschwemmung der Lymphocyten in das strömende Blut. Erreicht dieselbe einen sehr hohen Grad, so dass die absolute Leukocytenzahl beträchtlich vermehrt ist, so liegt das Bild der lymphatischen Leukämie vor, ist dieselbe geringer, so dass die absolute Leukocytenzahl nicht oder nicht wesentlich vermehrt ist, das Verhältnis $W : R$ nicht grösser als $1 : 100$ ist, kommt das Bild der Pseudoleukämie zustande, gekennzeichnet durch eine relative Vermehrung der Lymphocyten.

Nach den Befunden einzelner Autoren kann aber auch diese relative Lymphocytose, also eine Ausschwemmung der Lymphocyten fehlen. Warum dieselbe das eine Mal zustande kommt, das andere Mal ausbleibt, ist, wie bereits an anderen Stellen besprochen, zwar gänzlich unbekannt, es ist aber sehr fraglich, ob die Ausschwemmung der Leukocyten wesentlich mit dem betreffenden Krankheitsprozess verknüpft ist oder nur ein sekundäres Symptom darstellt. Letztere Annahme findet in mehreren Beobachtungen eine Stütze. So wissen wir, dass die Ausschwemmung der Leukocyten in das Blut in den einzelnen Fällen zu verschiedenen Zeiten auftritt, oft bereits frühzeitig, oft aber sehr spät, auch ohne dass eine nachweisbare Änderung in dem Krankheitsbild zu beobachten wäre oder ohne dass Unterschiede zwischen solchen Erkrankungen mit und ohne Ausschwemmung nachweisbar wären. Es wurde auch bereits darauf hingewiesen, dass sogar eine beträchtliche Ausschwemmung von Leukocyten ohne eine interkurrente Erkrankung vorübergehend vollständig schwinden kann. Diese Tatsachen sprechen im Verein mit dem Umstande, dass die Ausschwemmung der Lymphocyten in das Blut so verschiedene Grade erreichen kann, wie es bei der lymphatischen Leukämie, beziehungsweise Pseudoleukämie der Fall ist, dafür, dass auch die Fälle ohne relative Lymphocytose der echten Pseudoleukämie von Ehrlich und Pinkus zuzuzählen sind und mithin wie diese im wesentlichen denselben Krankheitsprozess wie die lymphatische Leukämie darstellen.

In neuerer Zeit spricht sich auch die Mehrzahl der Autoren dahin aus, dass eine enge Zusammengehörigkeit zwischen der echten Pseudoleukämie und der lymphatischen Leukämie besteht. So ist für Pinkus der aus diesen Verhältnissen sich „mit Klarheit ergebende Schluss, die Unmöglichkeit vom histogenetischen Standpunkt aus die lymphatische Leukämie streng von der Pseudoleukämie zu trennen und die schon

mehrmals betonte Notwendigkeit, diese beiden Affektionen als nahe verwandt, durch eine gleiche Histogenese vereint in einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen“. Die gleiche Anschauung vertritt Sternberg (7, 8) und ebenso erklärt Klein (2) in seiner neuesten Publikation, „dass in Anbetracht des Mangels einer deutlichen Grenze zwischen der Pseudoleukämie Pinkus' und der Lymphocytämie wir diese beiden klinischen Zustände, die ein identisches klinisches Bild aufweisen, die bei einem und demselben Individuum abwechselnd auftreten und oft allmählich oder plötzlich ineinander übergehen können, Zustände, die sich in manchen Stadien sehr wenig voneinander unterscheiden, als nur ein einziges Leiden mit vielleicht verschiedener Intensität auffassen, mit anderen Worten, die lymphocytische Pseudoleukämie ist immer und von vornherein als Lymphocytämie zu betrachten“.

Diese Annahme findet auch eine weitere Stütze in jenen Fällen, die als Übergang einer Pseudoleukämie in Leukämie beschrieben wurden; es kann sich hierbei natürlich stets nur um lymphatische, nicht um gemischtzellige Leukämie handeln. Wenn auch manche dieser sogenannten Übergangsfälle nicht als einwandsfrei bezeichnet werden können, so liegen andererseits zweifellos Fälle vor (vgl. Paltauf, Pappenheim u. a.), in welchen kurze Zeit vor dem Tode eine beträchtliche Ausschwemmung von Lymphocyten in das Blut erfolgte, so dass ante mortem das Bild der lymphatischen Leukämie zustande kam. Solche Fälle beweisen gleichfalls, dass Pseudoleukämie und lymphatische Leukämie in eine gemeinsame Krankheitsgruppe gehören, wie ja auch nahe Beziehungen zwischen beiden Prozessen bereits seit langer Zeit von zahlreichen Autoren angenommen wurden. Wir sind jedoch andererseits nicht berechtigt, jede Pseudoleukämie als aleukämisches Vorstadium einer echten Lymphämie anzusehen, da es zweifellos Fälle chronisch verlaufender Pseudoleukämien gibt, bei welchen während der ganzen Krankheitsdauer bis zum Tode ein normaler, beziehungsweise in der angegebenen Weise veränderter Blutbefund bestand, ohne dass eine namhaftere Ausschwemmung der Lymphocyten zustande gekommen wäre. Unter welchen Umständen dieselbe erfolgt oder ausbleibt, ist derzeit noch unbekannt.

Die Ätiologie der Pseudoleukämie ist ebenso wie die der Leukämie vollständig ungeklärt. Von einzelnen Autoren, so namentlich von Trousseau, wurden entzündliche Veränderungen im Gebiete der zuerst erkrankten Lymphdrüsen als die Ursache der Pseudoleukämie angesehen z. B. Otorrhöe, Dakryocystitis, Coryza etc. Andere Autoren erblicken die Ursache der Pseudoleukämie in verschiedenen Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Syphilis, Typhus, Diphtherie, und vor allem Malaria, ohne dass jedoch der Beweis für den Zusammenhang dieser Erkrankungen mit der Pseudoleukämie erbracht worden wäre. Wieder-

holt wurde auch die Pseudoleukämie als Infektionskrankheit aufgefasst und wurden verschiedene Mikroorganismen (Kokken und Bazillen) als Erreger derselben angesprochen. Doch sind die bisher erhobenen einschlägigen Befunde nichts weniger als einwandfrei und beweisen keineswegs die parasitäre Ätiologie der Pseudoleukämie.

3. Myelom.

Literatur.

1. Hoffmann, Über das Myelom mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zieglers Beitr. Bd. 35. S. 317.
2. Jellinek, Zur klin. Diagnose und pathologischen Anatomie des multiplen Myeloms. Virch. Arch. Bd. 177. S. 96.
3. Paltauf, l. c.
4. Ribbert, Über das Myelom. Zentralbl. f. pathol. Anat. 1904. Bd. 15. S. 387.
5. Scheele und Herzheimer, Über einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom (sogen. Kahlersche Krankheit). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 57.
6. Sternberg, Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. l. c.
7. Derselbe, Zur Kenntnis des Myeloms. Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. Abt. für pathol. Anat. H. 1.
8. Sternberg, M., Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VII. 2. Teil. 2. Abteilung. Holder, Wien 1899.

Einleitung.

Diese Bezeichnung wurde ursprünglich von Rustitzky für ein Krankheitsbild eingeführt, das nach seinem anatomischen und histologischen Verhalten in die Gruppe der uns hier beschäftigenden Prozesse einzureihen ist. Im Laufe der Jahre wurde aber dieselbe Bezeichnung für verschiedene multiple, primäre, nicht metastatische Geschwulstbildungen des Knochensystems verwendet, welche klinisch das gleiche Krankheitsbild wie das echte Myelom sensu strictiori darboten. Paltauf hat zuerst hierauf aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, „dass das scheinbar charakteristische Krankheitsbild auch anderen multipeln Marktumoren, die zur Rarefizierung der Knochensubstanz führen, zukommt“ und den Versuch gemacht, auf Grund der vorliegenden Literatur das echte Myelom gegenüber klinisch ähnlich verlaufenden Prozessen abzugrenzen. Die gleiche Absicht verfolgen alle neueren Untersuchungen über das Myelom (vgl. M. Sternberg); so sagt Pappenheim: „Zwar werden klinisch noch jetzt immer alle möglichen primären Geschwulstbildungen des Knochenmarkes, beziehungsweise sekundären Geschwulstbildungen im Knochenmarke wegen der Gleichartigkeit des durch sie hervorgerufenen ganz charakteristischen und ihnen insgesamt gemeinsamen Symptomenkomplexes unter der Bezeichnung der Myelome, bezw. des Morbus Kahler zusammengeworfen vom Standpunkt der

wissenschaftlichen Pathologie ist eine solche Namengebung nicht berechtigt. Aus der uns hier interessierenden Gruppe der Knochenmarksgeschwülste sind, wie bei den entsprechenden Erkrankungen der Lymphdrüsen, die sekundären Karzinome sowie die primären und sekundären Spindelzellen- und Rundzellensarkome auszusondern. Es restieren lediglich die einfach hyperplastischen Geschwulstformationen und jene Form der Rundzellensarkome, welche in ihrer Bauart retikuläre Gewebsbildung typisch imitieren“. Denselben Standpunkt nehmen Mac Callum und Parkes Weber ein und auch wir sind a. a. O. dafür eingetreten, dass die Bezeichnung Myelom eingeengt und im Sinne Rustitzkys nur für eine Erkrankung verwendet werde, bei welcher es sich um auf das Knochensystem beschränkte Tumoren handelt und bei welcher die histologische Untersuchung nichts „was nicht auch im Knochenmark vorkommt, keine Heteroplasie, nur eine Hyperplasie“ (Rustitzky) nachweist. Nur für dieses Krankheitsbild darf die Bezeichnung Myelom oder multiples Myelom angewendet werden und nur dieses soll der Gegenstand der folgenden Besprechung sein. Es ist in seinem klinischen Verhalten durch das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweisskörpers im Harn charakterisiert und von ähnlichen Prozessen unterschieden; allerdings liegt in der Literatur eine Beobachtung von Askanazy vor, in welcher der gleiche Befund in einem Falle lymphatischer Leukämie erhoben wurde.

Blutbefund.

Soweit eine genauere Blutuntersuchung vorgenommen wurde, ergab sich kein wesentlicher Befund. Im allgemeinen besteht eine geringe Verminderung der roten Blutkörperchen ohne wesentliche Form- oder Grössendifferenzen und eine entsprechende Abnahme des Hämoglobingehaltes; vereinzelt finden sich kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten). Die weissen Blutkörperchen sind an Zahl normal oder leicht vermehrt, auch das Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten zeigt, wenn überhaupt, nur sehr geringe, unwesentliche Abweichungen. In einzelnen Fällen wurden auch Myelocyten in geringer Zahl gefunden. Ein wesentlich anderer Blutbefund wurde in Fällen erhoben, deren Zugehörigkeit zu dem Myelom in dem hier gemeinten Sinne als fraglich bezeichnet werden muss. So ergab die Blutuntersuchung in einem eigenen Falle, gegen dessen Deutung als Myelom wir allerdings zahlreiche Argumente geltend machten, ein Verhältnis von $W : R = 1 : 100$; unter den Leukocyten fanden sich 24,4% grosse einkernige ungranulierte Leukocyten, 9,7% Lymphocyten, 44% polymorphkernige Leukocyten, 21,9% Myelocyten.

Pathologische Anatomie.

In den reinen Fällen von Myelom ist ausschliesslich das Knochen-system und zwar dieses in seiner ganzen Ausdehnung oder grösstenteils Sitz von Veränderungen, während die inneren Organe frei bleiben. Die Knochen zeigen bei äusserer Besichtigung im allgemeinen gar keine Veränderung oder nur stellenweise eine leichte, mehr minder ausgedehnte spindelförmige Auftreibung, dabei sind aber einzelne Knochen in den meisten Fällen der Sitz grösserer, vom Knochenmark ausgehender Geschwülste. Das Mark der befallenen Knochen und zwar namentlich in den Wirbeln und Rippen, ferner im Sternum, Schädeldach, nicht so selten, wie oft angenommen wird, auch in den langen Röhrenknochen ist durchsetzt von zahlreichen, kleineren und grösseren, teils einzeln stehenden, teils zu grösseren Herden konfluierenden, weichen oder derb-elastischen, grauweisen oder graurötlichen bis gelblichweisen, unter Umständen das Aussehen normalen Markes darbietenden (Klebs), zentral nicht selten nekrotischen und dann trockenen, gelbgefärbten Geschwulst-knoten, welche die Markhöhle vollständig erfüllen und die Corticalis oft beträchtlich verdünnen, so dass bisweilen nur eine papierdünne Schichte erhalten bleibt; oft ist die Corticalis auch ganz geschwunden, so dass kleinere und grössere Geschwülste an der Oberfläche des Knochens frei zutage treten. Das Knochenmark in der Umgebung dieser Ge-schwülste ist teils graurot, teils dunkelrot, oft ist aber das unveränderte Fettmark noch erhalten. Infolge der Substitution der Wirbelkörper durch die Neubildung kommt eine Verkrümmung und Verkürzung der Wirbel-säule zustande. Die in der angegebenen Weise veränderten Knochen sind mit dem Messer schneidbar.

In einer Reihe von Fällen, die gleichfalls als Myelome bezeichnet wurden, deren Zugehörigkeit zu denselben aber auf Grund der neueren Untersuchungen unwahrscheinlich erscheinen muss, finden sich auch Veränderungen in verschiedenen Abschnitten des übrigen lymphatischen Apparates, so in der Milz, den Lymphdrüsen und der Leber. Die Milz ist in solchen Fällen mehr oder minder vergrössert, weich oder derb elastisch, am Durchschnitt dunkelrot, enthält spärliche oder zahlreiche, unscharf umschriebene, grauweisse Knoten.

Einzelne Lymphdrüsengruppen sind in verschieden hohem Grade vergrössert, markig weich, grauweiss bis graurötlich.

Die Leber ist gleichfalls vergrössert und zeigt entsprechend dem interacinösen Bindegewebe grauweisse Flecken und Streifen oder knötchen-förmige Herde.

In einigen Fällen, die ebenfalls als Myelome oder als medulläre Pseudoleukämie bezeichnet wurden, wohl auch unter anderen Namen

in der Literatur einhergehen, wurde eine mehr minder ausgedehnte Osteosklerose beobachtet, doch dürften auch diese Fälle nicht dem echten Myelom zuzurechnen sein; bei den einwandsfreien Fällen von Myelom wurde eine Osteosklerose bisher nicht beschrieben.

Pathologische Histologie.

Soweit genauere Untersuchungen über das echte Myelom vorliegen, wurden verschiedene Befunde erhoben. In der Minderzahl der Fälle bestehen die Geschwülste des Knochensystems aus Zellnestern (Tafel III, Fig. 9), die in eine weitmaschige Grundsubstanz eingelagert sind. Die Zellnester werden fast ausschliesslich von ziemlich grossen Zellen mit einem relativ grossen runden oder ovalen, mit den gewöhnlichen Farbstoffen blass tingiblen Kerne mit zahlreichen Kernkörperchen gebildet, welche oft eine ähnliche Anordnung zeigen wie in den Kernen der Plasmazellen. Das Protoplasma ist relativ breit und zeigt bei entsprechender Färbungsmethode eine neutrophile Granulierung. Diese Zellen sind mithin als Myelocyten sensu strictiori (im Sinne Ehrlichs) anzusprechen. Neben denselben finden sich in den Zellnestern vereinzelt auch einkernige, ungranulierte Zellen vom Charakter der grossen einkernigen Leukocyten des Blutes, ferner Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten. Die Geschwülste sind reich vaskularisiert, bisweilen in kleinerem oder grösserem Umfange durch Blutungen zerstört, oft auch zentral nekrotisch, und lassen dann keine Struktur mehr erkennen. Die Knochenbälkchen der Spongiosa sind im Bereich der Geschwulstknoten grösstenteils geschwunden; oft enthalten dieselben zahlreiche Lücken, die dem ursprünglichen Fettmark entsprechen. Die Corticalis ist fast überall verschmälert und stark rarefiziert, stellenweise auch vollkommen geschwunden, so dass die Geschwülste nach aussen vortreten. Das umgebende Knochenmark zeigt den Befund des gewöhnlichen roten, lymphoiden Markes oder Fettmarkes.

In einer Reihe anderer Fälle, die makroskopisch einen vollkommen gleichen Befund darbieten, bestehen die Zellnester in den Geschwulstknoten nicht aus den eben beschriebenen Myelocyten, sondern aus kleinen runden Zellen vom Charakter typischer Lymphocyten, so dass die Geschwülste hyperplastischen Lymphomen gleichen.

In anderen Fällen hinwieder werden die Tumoren fast ausschliesslich von Zellen gebildet, welche in ihrer Form, Grösse und Beschaffenheit den beschriebenen Myelocyten vollkommen gleichen, sich aber von diesen durch den Mangel der spezifischen Granulationen unterscheiden. Sie stellen sich als grosse einkernige ungranulierte Zellen dar, welche den entsprechenden Formen der Leukocyten des Blutes gleichen oder aber eine gewisse Ähnlichkeit mit Plasmazellen darbieten, weshalb sie auch

wohl von einzelnen Autoren als solche aufgefasst wurden. Nach den Untersuchungen Mac Callums unterscheiden sie sich aber in mancher Hinsicht von diesen und sind nicht als Plasmazellen, sondern als Abkömmlinge der supponierten grossen ungranulierten Vorstadien der Myelocyten aufzufassen. Der in jüngster Zeit beschriebene Fall Hoffmanns (1), in welchem die Geschwülste ausschliesslich aus Plasmazellen bestanden haben sollen, entspricht seinem anatomischen Bilde nach nicht der gegebenen Definition des Myeloms.

In gleicher Weise dürften wohl einige Fälle, bei welchen die Geschwulstbildungen aus grossen einkernigen Zellen vom Charakter der grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten bestehen, zweifellos im strengen Sinne nicht als Myelom bezeichnet werden. Doch zeigen einzelne Fälle, welche wie die Beobachtung Mac Callums anscheinend dem echten Myelom zuzurechnen sind, die gleiche histologische Zusammensetzung.

Einen ganz eigenartigen histologischen Befund erhob Ribbert (4) in einem erst kürzlich mitgeteilten Fall von Myelom, indem er einen Teil der die Geschwülste zusammensetzenden Zellen als kernhaltige rote Blutkörperchen vom Charakter der Megaloblasten deutete.

Soweit in den verschiedenen bisher bekannten Fällen von Myelom Veränderungen im übrigen lymphatischen Apparat beschrieben sind, entsprechen dieselben in ihrem histologischen Aufbau vollständig dem Bilde der atypischen Wucherung des lymphatischen Apparates, wie es später beschrieben werden soll.

Bemerkenswert ist, dass in einzelnen Myelomfällen in der Milz und den Lymphdrüsen, sowie in den lymphatischen Anhäufungen anderer Organe, also vor allem der Leber, auch Myelocyten gefunden wurden und zwar auch in solchen Fällen, in welchen Milz und Lymphdrüsen fürs freie Auge unverändert erschienen.

Histogenese und Ätiologie.

Nach den im vorstehenden geschilderten Befunden handelt es sich in jenen Fällen, in welchen die Geschwülste vorwiegend oder fast ausschliesslich aus Myelocyten bestehen, um eine echte Hyperplasie des Knochenmarkes, um eine herdförmige Vermehrung der charakteristischen Elemente desselben. Dieser Auffassung widerspricht auch nicht der Umstand, dass in solchen Fällen an einem oder an mehreren Knochen sich grössere Geschwülste entwickeln, da ja auch bei hyperplastischen Bildungen im Knochenmarke durch Druckusur die Corticalis schwinden und der Tumor dann an der Oberfläche des Knochens frei zutage treten kann. Es greift jedoch in solchen Fällen die Infiltration auf das um-

gebende fremde Gewebe nicht über und unterscheidet sich das Myelom hierdurch von den autonomen, malignen Neubildungen. Fälle dieser Art stellen mithin den reinsten Typus des Myeloms im Sinne der eingangs gegebenen Definition dar: makroskopisch multiple, vom Knochenmark ausgehende und aufs Knochensystem beschränkte Geschwulstbildungen ohne Veränderung der übrigen Organe, mikroskopisch echte Hyperplasie der spezifischen Knochenmarkselemente (Myelocyten).

Auch in jener zweiten Gruppe von Fällen, welche in ihrem makroskopischen Befunde dem echten Myelom entsprechen und bei welchen die Geschwulstknoten des Markes nach dem Typus hyperplastischer Lymphome gebaut sind und ausschliesslich aus Lymphocyten bestehen, sind dieselben als hyperplastische Bildungen zu deuten, die von dem lymphocytenbildenden Gewebe des Knochenmarkes ihren Ausgangspunkt nehmen. Wir haben früher (S. 391) bereits darauf hingewiesen, dass unter Umständen auch das Knochenmark Entstehungsort von Lymphocyten sein kann.

Je nach dem histologischen Befunde kann man mithin unter den makroskopisch äusserst ähnlichen oder fast gleichen Fällen von Myelom zwei Gruppen unterscheiden, von welchen die eine auf einer Hyperplasie des myeloiden, die andere des lymphoiden Gewebes beruht. Als dritte Gruppe wäre allenfalls jene zu bezeichnen, bei welcher die Geschwulstbildungen aus grossen einkernigen, nicht granulierten Zellen bestehen, doch ist die Zugehörigkeit derselben zum Myelom zum Teil noch recht fraglich.

Aus den bisherigen Ausführungen ergibt sich, dass das Myelom entsprechend den älteren und in neuerer Zeit namentlich von Paltauf vertretenen Anschauungen eine analoge Veränderung des Knochenmarkes darstellt, wie wir sie bei den Lymphdrüsen und der Milz als Pseudoleukämie kennen gelernt haben, keineswegs aber im Sinne einzelner Autoren (Pappenheim) als besondere Lokalisation der Pseudoleukämie im Knochenmark aufgefasst werden darf. Die Lokalisation der Pseudoleukämie im Knochenmark besteht, wie wir früher gesehen haben, in einer mehr oder minder ausgedehnten, diffusen lymphoiden Umwandlung des Knochenmarkes und unterscheidet sich hierdurch hinlänglich von dem Befunde des Myeloms, das durch die Entstehung mehr zirkumskripter und daher geschwulstähnlicher Bildungen charakterisiert ist. Dieselben können wohl auf grössere Strecken konfluieren und dann umfangreiche Herde bilden, doch ist auch dann noch meist ihre Zusammensetzung aus einzelnen Knoten erkennbar. Dabei heben sie sich stets durch ihre Farbe und Beschaffenheit von dem umgebenden Knochenmark deutlich ab, so dass die Veränderungen niemals so diffus und gleichmässig sind wie bei dem echten pseudoleukämischen Knochen-

mark. Durch die Entwicklung umschriebener, geschwulstähnlicher Bildungen erlangt das Myelom vielmehr in seinem makroskopischen Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit autonomen Neubildungen, mit denen es daher klinisch und auch anatomisch häufig verwechselt wird. Das Myelom steht mithin wohl in Analogie zur Pseudoleukämie, indem es eine herdförmige Hyperplasie des Knochenmarkes oder einzelner Teile desselben darstellt, ist aber nicht als eine besondere Form der gewöhnlichen Pseudoleukämie aufzufassen, sondern nimmt auf Grund des anatomisch-histologischen Befundes eine selbständige Stellung gegenüber der Pseudoleukämie ein.

Es sei hier auch erwähnt, dass Ribbert seinen bereits in Kürze zitierten Fall von Myelom nicht zu den lymphatischen Neubildungen rechnet, sondern ihm eine besondere Stellung zuweist, da es als charakteristischen Bestandteil der Tumoren Vorstufen von Erythrocyten, Erythroblasten, enthielt. Auf Grund dieses Falles bezeichnet er das Myelom als Erythrocytom oder besser als Erythroblastom.

In Konsequenz dieser Auffassung und unter Berücksichtigung der übrigen Fälle echten Myeloms kommen neuerdings Scheele und Herxheimer (5) zu der Anschauung, „dass die Myelome aus einer mehr indifferenten, gemeinsamen Anlage der Blutzellen hervorgehen. Durch weitere Entwicklung könnten aus diesen dann Erythroblasten, Plasmazellen oder echte Myelocyten entstehen, oder die Zellen der Tumoren bleiben auf einer zwar den Myelocyten sehr ähnlichen, aber nicht mit spezifischen Granula versehenen Form“.

Der Befund Ribberts würde an der oben entwickelten Auffassung des Myeloms nichts ändern, vielmehr dartun, dass dasselbe aus den verschiedenen Elementen des Knochenmarkes hervorgehen kann.

Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist zur Zeit noch völlig dunkel. Wie bei den übrigen Systemerkrankungen des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates wurden auch für das Myelom verschiedene Entstehungsursachen angenommen, so namentlich Traumen; von anderer Seite wurde das Myelom für eine infektiöse Erkrankung gehalten, doch ist für keine dieser Anschauungen ein vollgültiger Beweis erbracht worden.

Die Beurteilung dieser Hypothesen ist dadurch um so schwieriger, als wie bereits erwähnt in der einschlägigen Literatur ganz verschiedene Prozesse unter der Bezeichnung Myelom einhergehen, so namentlich echte autonome Neubildungen, für welche ja bekanntlich bereits mehrfach in der Einwirkung von Traumen der Grund ihrer Entstehung erblickt wurde; ähnliche Veränderungen können möglicherweise auch durch infektiös-entzündliche Prozesse ausgelöst werden, worauf namentlich Paltauf hingewiesen hat.

II. Auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen.

1. Leukosarkomatose.

(Atypische Wucherung des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates mit „leukämischem“ Blutbefund.)

Literatur.

1. Bramwell, Notes on a case of chloroma and of three cases of lymphatic leukaemia. Edinb. med. journ. 1902. March.
2. Coenen, Über ein Lymphosarkom der Thymus bei einem 6jährigen Knaben. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 73. S. 443.
3. Craig, A case of chronic lymphatic leukaemia accompanied by lymphosarcoma or myeloma of the sternum and ribs. New York med. news 1902. October.
4. Dock, A new case of chloroma with leukemia. Transact. of the association of american physicians. 1904. (Im Text nicht mehr berücksichtigt.)
5. Klein und Steinhaus, Über das Chlorom. Zentralbl. f. pathol. Anatomie. 1904. S. 49.
6. Paltauf, l. c.
7. Pappenheim, Betrachtungen über Leukämie, l. c.
8. Sternberg, Über lymphatische Leukämie, l. c.
9. Derselbe, Chloromyelosarkomatose. Zieglers Beitr. 1905.
10. Sutherland, A case of chloroma. Scottish med. and surg. journ. 1902.
11. Türk, Ein System der Lymphomatosen, l. c.
12. Derselbe, Akute myeloide Leukämie mit Grünfärbung des Knochenmarkes. Mitt. der Gesellsch. f. innere Med. in Wien. 1903. S. 32.
13. Trevithick, Lancet. 1903. 18. VII. u. 22. VIII.

Einleitung.

Die scharfe Umgrenzung dieses Krankheitsbildes unterliegt einstweilen noch bedeutenden Schwierigkeiten, einerseits weil dasselbe in der vorliegenden Literatur mit der früher besprochenen lymphatischen Leukämie zusammengeworfen wurde, andererseits weil allem Anscheine nach den Veränderungen des Blutbildes bei der später zu besprechenden Lymphosarkomatose zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Da dieses Krankheitsbild derzeit noch wenig bekannt ist, sei im folgenden ein typischer Fall, der bereits an anderer Stelle publiziert wurde, als Beispiel in extenso mitgeteilt.

R. J., 14 Jahre, Buchbinderlehrling, aufgenommen am 21. Oktober 1902 auf die II. medizinische Abteilung des Rudolfsptales, gestorben am 27. Oktober 1902.

Aus der Anamnese ergibt sich, dass Patient bis vor 14 Tagen vollkommen gesund war. Damals bemerkte er, dass das Abdomen grösser werde; der Umfang desselben nahm sehr rasch zu und es stellten sich Atembeschwerden ein. Bei der Untersuchung zeigte sich eine starke Druckschmerzhaftigkeit des Sternums und der langen Röhrenknochen; im Laufe der kurzen Spitalsbehandlung trat am 27. Oktober eine Okulomotoriuslähmung, ferner ein Strabismus convergens auf.

Blutbefund: 2500 000 Erythrocyten, 800 000 Leukocyten. An den roten Blutkörperchen deutliche Form- und Grössendifferenzen, spärliche kernhaltige rote Blut-

körperchen, darunter ziemlich grosse Formen, 93,1% grosse einkernige Leukocyten, 5,1% (kleine) Lymphocyten, 1,8% polynukleäre Leukocyten, keine Myelocyten.

Obduktionsbefund.

Körper in Berücksichtigung des Alters klein, allgemeine Decke blass, auf der Rückseite spärliche blasser Totenflecke; die sichtbaren Schleimhäute sehr blass, das Sternum entsprechend dem Angulus Ludovici winkelig abgeknickt. Zu beiden Seiten des Halses und in beiden Kieferwinkeln sind etwa haselnussgrosse Lymphdrüsen zu tasten.

Die weichen Schädeldecken blass, das Schädeldach längsoval, leicht asymmetrisch, mit einem grössten Längsdurchmesser von 17 cm, einem grössten Breitendurchmesser von 14 $\frac{1}{2}$ cm, in der Gegend des linken Scheitelbeins etwas stärker ausgebaucht. Die Dura mater an den Nähten fester haftend, sonst glatt, die weichen Hirnhäute zart. An der Konvexität und Basis des Kleinhirns zahlreiche, bisweilen konfluierende, intermeningeale Hämorrhagien. Die Substanz des Grosshirnes stark durchfeuchtet, auf Durchschnitten mit zahllosen, stecknadelkopf- bis erbsengrossen Blutungen übersät; ebensolche finden sich auch in der Substanz des Kleinhirns.

Unterhautzellgewebe fettarm, Muskulatur blassrot, feucht glänzend.

Das Sternum mit der Unterlage fest verwachsen, nur sehr schwer ablösbar. Nach Herausnahme desselben erweist sich das vordere Mediastinum vollkommen ausgefüllt von einer 8 cm breiten, derben, mit dem Perikard innig verwachsenen Geschwulst, die ihrer Lage nach der Thymus entspricht und nach oben hin mit zwei stumpfen, zapfenartigen Fortsätzen bis an den unteren Rand der Schilddrüse reicht. Sie hat eine Länge von etwa 14 cm und eine durchschnittliche Dicke von 4 cm, ihre Oberfläche ist braunrot, die Schnittfläche blass, grauweiss und rötlich gesprenkelt. Stellenweise, so namentlich gegen den unteren, sich zungenförmig verjüngenden Pol der Geschwulst zu und im oberen, an die Schilddrüse angrenzenden Anteil sind in der sonst ganz homogenen Schnittfläche einzelne erbsen- bis bohnen-grosse, graurötliche, gegen die Umgebung ziemlich scharf abgesetzte, läppchenartige Bildungen erkennbar.

Beide Lungen frei, nur die Unterlappen an ihrer Basis durch lockere Pseudomembranen angewachsen. Die Pleura beider Unterlappen mit kleinsten Blutungen besetzt. Am Durchschnitt das Lungengewebe allenthalben lufthaltig, ziemlich blass.

Das Herz durch die beschriebene Geschwulst leicht nach abwärts gedrängt, das Epikard, namentlich über dem linken Ventrikel, von kleinen Ekchymosen eingenommen. Im rechten Ventrikel spärliche, im linken reichliche graurote Fibringerinnsel, die Klappen zart und schlussfähig; das Herzfleisch graurot, etwas mürber; die Aortenintima zart, glatt.

Die Follikel am Zungengrund nicht vergrössert, die Tonsillen klein, Pharynx, Larynx, Trachea und Ösophagus ohne Befund; die bronchialen Lymphdrüsen nicht vergrössert.

Die Milz bis unter den Nabel reichend, 22 \times 13 $\frac{1}{2}$ \times 7 cm, etwas weicher, die Kapsel glatt, in umfangreichen, unregelmässig begrenzten Herden gelbbraun verfärbt, sonst hellrot, am Durchschnitt die Pulpa graurot, mässig Saft gebend; den erwähnten gelbbraunen Stellen entsprechen gelbweisse, keilförmige Herde (Infarkte).

Die Leber, 27 \times 18 \times 7 cm, plumprandig, derbelastisch, braunrot, mit glatter Kapsel, am Durchschnitt das Parenchym gelbbraun, mit weissen Flecken und Streifen, entsprechend dem interazinösen Bindegewebe.

Beide Nieren von gewöhnlicher Grösse, etwas schlaffer, mit leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche, am Durchschnitt die Rinde von gewöhnlicher Breite, graurot, ihre Zeichnung deutlich, Pyramiden ebenfalls blass.

Magen- und Darmkanal ohne wesentlichen Befund, nur im unteren Ileum die Follikel und Plaques beträchtlich vergrössert.

Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsen- bis haselnussgross, voneinander abgegrenzt, graurötlich, zum Teil markig.

Die Lymphdrüsen am Halse vergrössert, einzelne bis haselnussgross, mässig derb, grauweiss bis graurötlich, wenig Saft gebend.

In beiden Oberschenkelknochen dunkelrotes Mark.

Histologischer Befund.

Tumorsaft: Ausschliesslich grosse, einkernige Zellen, die in ihrem morphologischen und tinktoriellen Verhalten nach jeder Richtung mit den grossen, einkernigen Leukocyten, die sich im Blute dieses Falles in grosser Zahl finden, übereinstimmen; daneben äusserst spärlich Lymphocyten, keine granulierten Zellen.

Milzsaft: Ebenfalls vorwiegend dieselben grossen, einkernigen Zellen wie im Blute, daneben spärlich Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten, ebenso Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen in sehr geringer Zahl.

Knochenmarksaft: Fast ausschliesslich dieselben grossen, einkernigen Leukocyten wie im Blut, vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen, ferner polynukleäre eosinophile Leukocyten; keine Lymphocyten, keine Myelocyten.

Tumor: Durch breitere und schmalere Bindegewebssepten werden grosse Zellnester abgegrenzt, die aus denselben grossen, einkernigen Zellen mit blassem, rundem oder ovalem Kern und mehreren Kernkörperchen bestehen, die sich in enormer Menge im Blut finden. Zwischen diesen Zellen finden sich spärlich Lymphocyten¹⁾; diese Zellen liegen in einem ziemlich zarten Retikulum. Innerhalb der Nester verlaufen sehr zahlreiche, mit Leukocyten gefüllte Kapillaren. Allenthalben finden sich kleine Blutungen, sowohl in den Zellnestern als in den sie umgrenzenden Bindegewebssepten. Nur vereinzelt sieht man Hassalsche Körperchen. Der Tumor zeigt peripher eine breite Kapsel aus derben, homogenen Bindegewebsbalken, doch ist dieselbe nur stellenweise deutlich erkennbar, indem sie meist von denselben grossen, runden Zellen dicht infiltriert ist, die sich in breiten Zügen und Nestern in das umgebende lockere Zellgewebe hinein erstrecken. Die beschriebenen läppchenartigen Bildungen im Innern des Tumors zeigen den gleichen Aufbau und die gleiche Zusammensetzung wie die übrige Geschwulst und sind nur durch breitere Septen gegen diese abgegrenzt.

Halslymphdrüsen: Follikel und Markstränge bisweilen noch deutlich abgrenzbar, bestehen aus den bereits mehrfach beschriebenen grossen Zellen, die in die Maschen eines teils zarten, teils derberen Retikulums eingelagert sind. Zwischen denselben liegen auch in weitaus geringerer Menge Lymphocyten und ganz vereinzelt Myelocyten, die im allgemeinen etwas grösser sind als die grossen, einkernigen Zellen. Die Blutgefässe sind mit Leukocyten vollgepfropft.

Leber: In den Kapillaren reichlich grosse, einkernige Leukocyten; in der Umgebung der Gefässe in dem interacinösen Bindegewebe finden sich unregelmässig begrenzte, zellreiche Herde, die überwiegend aus grossen, einkernigen Leukocyten¹⁾ bestehen, zwischen denen in weitaus geringerer Menge Lymphocyten und spärliche Myelocyten und eosinophile Leukocyten liegen.

Niere: In den Glomerulusschlingen und den grösseren Gefässen finden sich sehr zahlreiche grosse, einkernige Leukocyten; allenthalben verstreut liegen kleine Infiltrate, die ausschliesslich aus den beschriebenen grossen Zellen bestehen.

Gehirn: Allenthalben verstreut finden sich sehr zahlreiche kleinere und grössere, knötchenförmige Herde, die oft untereinander konfluieren und meist im Zentrum ein Blutgefäss enthalten. Sie bestehen aus denselben grossen, einkernigen Leukocyten, zwischen welchen oft reichlich rote Blutkörperchen liegen. Die Herde entsprechen den mit freiem Auge nachweisbaren Blutungen.

¹⁾ Der Unterschied zwischen Lymphocyten und grossen einkernigen Leukocyten tritt in den Schnittpräparaten namentlich bei der Färbung mit der Ehrlich'schen Triacidlösung deutlich hervor.

Knochenmark: Dasselbe besteht vorwiegend aus den beschriebenen grossen, einkernigen Leukocyten; weitaus spärlicher sind Lymphocyten, in geringer Zahl Myelocyten und eosinophile Leukocyten vorhanden; vereinzelt sieht man auch kernhaltige rote Blutkörperchen; ab und zu Riesenzellen.

Blutbefund.

Das Blutbild (Tafel I, Fig. 4) erscheint charakterisiert durch eine sehr beträchtliche absolute und relative Vermehrung grosser, einkerniger Leukocyten. Diese Elemente (grosse Lymphocyten Ehrlichs) wurden eingangs bereits beschrieben, hier sei nur wiederholt, dass sich ihr Kern blass, mit Hämatoxylin blaugrau, mit Triacid blassgrün färbt und zwei oder mehrere bläschen- oder vakuolenähnliche Gebilde enthält, oft eine wabige oder fädig-netzige Struktur aufweist. Das Protoplasma ist verschieden reichlich entwickelt, bisweilen gar nicht sichtbar, meist aber bildet es einen schmäleren oder breiteren Saum, der nicht immer den Kern allseits umgibt. Bei Triacidfärbung ist es niemals granuliert, bei Färbung nach Romanowski enthält es oft einzelne rotviolette Körnchen.

Die genaue Untersuchung des Blutes ergibt folgenden Befund. Die roten Blutkörperchen sind meist an Zahl sehr beträchtlich vermindert und zwar in höherem Grade als bei der lymphatischen Leukämie, ihre Zahl übersteigt im allgemeinen nicht 2500000, meist ist sie geringer. Die Erythrocyten zeigen gewöhnlich nur geringe Form- und Grössendifferenzen, stets finden sich kernhaltige rote Blutkörperchen in mässiger Zahl, meist vom Charakter der Normoblasten; Megaloblasten wurden nur vereinzelt gefunden. Der Hämoglobingehalt scheint im allgemeinen entsprechend der Abnahme der roten Blutkörperchen vermindert zu sein, so dass der Farbeindex sich nicht wesentlich ändert; in einzelnen Fällen ist er grösser als 1. Die weissen Blutkörperchen sind an Zahl beträchtlich vermehrt, in einzelnen Fällen in ganz enormer Weise, so dass sogar 800000 Leukocyten gezählt werden; durchschnittlich dürfte aber die Vermehrung der Leukocyten jener bei der lymphatischen Leukämie gleichen oder vielleicht um ein Geringes grösser sein. Unter den Leukocyten überwiegen die grossen, einkernigen, ungranulierten Formen, welche in einzelnen Fällen das Blutbild ausschliesslich beherrschen und fast 99% aller Leukocyten ausmachen können, so dass die übrigen Arten weisser Blutkörperchen nur in verschwindend geringer Zahl vorhanden sind; ihre Kerne befinden sich nicht selten in Mitose. In anderen Fällen finden sich zwischen 70 und 90% oder aber auch nur gegen 55% grosse einkernige Leukocyten. In den letzt genannten Fällen sind die Lymphocyten meist in annähernd normaler Menge vorhanden, während die polymorphkernigen Leukocyten dem-

entsprechend eine beträchtliche Verminderung aufweisen. In seltenen Fällen sind die Lymphocyten auch an Zahl vermehrt, so dass annähernd gleiche Mengen Lymphocyten und grosser einkerniger Leukocyten vorhanden sind, während die polymorphkernigen Leukocyten nur in äusserst geringer Anzahl nachweisbar sind. Derartige Fälle, die aber weitaus seltener sind, erschweren oft die Beurteilung, dieselbe ist nur durch eine genaue Auszählung der verschiedenen Leukocytenarten möglich. In der überwiegenden Mehrzahl ist die Vermehrung der einen oder anderen Zellart (Lymphocyten oder grosse, einkernige Leukocyten) deutlich ausgesprochen, so dass Zweifel nicht möglich sind. Eosinophile Zellen finden sich nur in sehr geringer Menge, ihre Zahl ist sicherlich nicht vermehrt; in einzelnen Fällen finden sich auch Myelocyten in geringer Anzahl.

Pathologische Anatomie und Histologie.

Der anatomische Befund ist in den einzelnen Fällen verschieden. In einer Reihe von Fällen ist der makroskopische Befund dem früher geschilderten Befund der lymphatischen Leukämie vollkommen gleich, indem sich eine Vergrösserung des gesamten lymphatischen und hämatopoetischen Apparates oder nur einzelner Abschnitte desselben findet, bisweilen sogar Milz und Lymphdrüsen unwesentlich verändert sind und nur das Knochenmark ergriffen zu sein scheint. In anderen Fällen finden sich aber in einzelnen Teilen des lymphatischen Apparates Veränderungen, die den Eindruck von echten Geschwulstbildungen machen.

Die Milz zeigt im allgemeinen den gleichen Befund wie bei der lymphatischen Leukämie. Sie ist meist sehr beträchtlich vergrössert, ihre Kapsel herdweise in Form knorpelähnlicher, unregelmässig begrenzter Platten und Leisten verdickt, das Gewebe am Durchschnitt entweder gleichmässig graurot, etwas dichter und derber, oder weissrötlich marmoriert, indem auf rotem Grunde die unregelmässig begrenzten, grauweissen, vergrösserten Follikel sichtbar sind. Oft enthält die Milz keilförmige anämische Infarkte.

Die Lymphdrüsen sind in einer Reihe von Fällen für das freie Auge in gleicher Weise wie bei der lymphatischen Leukämie verändert. Sie sind in verschieden hohem Grade vergrössert, gegeneinander gut abgegrenzt, im allgemeinen ziemlich weich, oft aber wesentlich derber, am Durchschnitt grauweiss oder graurötlich, bisweilen ist die Schnittfläche gelaftet oder gekörnt, in anderen Fällen glatt und homogen. Dieselben Veränderungen weist auch das lymphatische Gewebe der Schleimhäute des Respirations- und Verdauungstraktes auf.

An irgend einer Stelle findet man nun eine Geschwulstbildung;

bisweilen sieht man an einzelnen Lymphdrüsengruppen, dass die Lymphdrüsen gegen das umliegende Zellgewebe nicht scharf abgegrenzt sind, indem weisse Züge und Stränge der gleichen Beschaffenheit wie das Lymphdrüsengewebe sich in dasselbe hineinerstrecken; zumeist ist eine Lymphdrüsengruppe in eine mehr oder minder umfangreiche Geschwulst umgewandelt, innerhalb deren die Grenze zwischen den einzelnen Drüsen nicht mehr deutlich erkennbar oder nur noch stellenweise auszunehmen ist. Solche Geschwülste, die schrankenlos auf die Umgebung übergreifen, zeigen makroskopisch jenes Verhalten, welches später bei der Beschreibung der Lymphosarkomatose Kundrat-Paltauf genau dargestellt werden soll. Diese Tumoren können sich aus verschiedenen Lymphdrüsengruppen entwickeln, z. B. im Becken (Israel), im Brustraum (Strauss, Brandenburg) oder aus den retroperitonealen Lymphdrüsen (Türk). In einem anderen Teil der Fälle findet sich die Geschwulstbildung an der Thymus (Palma, Sternberg), im Magen (Drozda), in einzelnen Fällen auch im Bereiche des lymphatischen Gewebes des Gaumens und Rachens (Askanazy) oder an Stellen, an welchen normalerweise Lymphgewebe nicht vorkommt, z. B. an der Dura mater, an den serösen Häuten etc.

Auch in diesen Fällen können nicht selten ähnlich wie bei der lymphatischen Leukämie entzündliche Veränderungen, Ulzerationsprozesse usw., auftreten, so namentlich in der Schleimhaut der Mundhöhle.

Leber und Nieren zeigen im allgemeinen die gleichen Veränderungen wie bei der lymphatischen Leukämie.

Das Knochenmark ist entweder allenthalben gleichmässig verändert, weich, dunkelrot gefärbt, oder nur teilweise verändert, streckenweise lichter rot gefärbt, durchsetzt von mehr oder weniger scharf umschriebenen, hirsekorn- bis bohnergrossen, derben, weissen Einlagerungen, wobei in grösseren Anteilen noch unverändertes Fettmark erhalten sein kann.

Im Zentralnervensystem können sich, wie bei der lymphatischen Leukämie, zahlreiche, kleine Blutungen finden.

Die Haut scheint bei dem hier in Betracht kommenden Krankheitsbild nach unseren bisherigen Kenntnissen seltener der Sitz krankhafter Veränderungen zu sein, insbesondere ist zur Zeit das Auftreten von Tumoren in der Haut (analog den leukämischen Tumoren der lymphatischen Leukämie) nicht bekannt; in einem einschlägigen Falle wurde ein Purpura-ähnliches Exanthem beobachtet, das an ein maculopapulöses Syphilid erinnerte (Hitschmann und Lehdorff).

Der gesamte lymphatisch-hämatopoetische Apparat ist sehr zellreich, so dass in der Milz und den Lymphdrüsen die Struktur bald stärker, bald geringer verwischt ist, in letzteren Follikel und Markstränge oft nicht

mehr abgrenzbar sind. Die Milz (Tafel III, Fig. 10), die Lymphdrüsen, die Thymus, die Tonsillen, das lymphatische Gewebe der Schleimhäute, die Infiltrate in der Leber und den Nieren bestehen vorwiegend oder fast ausschliesslich aus grossen einkernigen ungranulierten Zellen, die mit den das Blutbild in diesen Fällen charakterisierenden grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten übereinstimmen und neben welchen die übrigen zelligen Elemente an Zahl weitaus zurücktreten; in der Milz und den Lymphdrüsen finden sich auch vereinzelt neutrophile und eosinophile Myelocyten. Auch das Knochenmark (Tafel VII, Fig. 18) besteht vorwiegend aus denselben grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten, neben welchen die übrigen Knochenmarkselemente, Lymphocyten, Myelocyten, eosinophile Zellen, polymorphkernige Leukocyten, kernhaltige rote Blutkörperchen in weitaus geringerer Zahl vorhanden sind. Aus denselben Zellen setzen sich die Infiltrate in der Umgebung der Lymphdrüsen und des lymphatischen Gewebes in den Schleimhäuten zusammen. Während bei den leukämischen Schwellungen analoger Lokalisation die Infiltrationen auf die Schleimhaut, allenfalls Submukosa beschränkt bleiben, reichen hier die Infiltrate tief, bis in die Muskularis, so dass unverschiebbliche, starre Plaques und scheibenartige Infiltrate entstehen, deren Oberfläche ulzeriert. Im Gehirne sind innerhalb der Blutungen kleine Anhäufungen derselben einkernigen Leukocyten nachweisbar.

Variationen und Komplikationen.

Das Blutbild zeigt in den einzelnen Fällen, wie schon erwähnt, graduelle Differenzen, insofern sowohl die Gesamtzahl der Leukocyten als auch unter denselben die Vermehrung der grossen einkernigen Leukocyten einen sehr verschiedenen Grad erreichen kann. Während dieselben in einzelnen Fällen das Blutbild fast ausschliesslich zusammensetzen, ist in anderen Fällen ihre Zahl wesentlich geringer, indem sie nur etwa 45—50% aller Leukocyten ausmachen. Bemerkenswert ist, dass in Fällen, in welchen die anatomischen Veränderungen erst im Beginne der Entwicklung begriffen sind, das Blutbild zwar keine absolute Vermehrung der Leukocytenzahl, wohl aber bereits eine ziemlich beträchtliche Vermehrung der grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten aufweisen kann. Wie bei der gemischtzelligen und lymphatischen Leukämie kann auch in diesen Fällen eine Rückbildung des Blutbildes, d. h. ein Absinken der Leukocytenzahl zur Norm, vorkommen.

Verschiedenheiten des anatomischen Befundes ergeben sich dadurch, dass, während meist der lymphatische und hämatopoetische Apparat so ziemlich in seiner ganzen Ausdehnung ergriffen ist, sich auch Fälle finden, in welchen die Veränderung nur grössere Abschnitte desselben betreffen. So war scheinbar in einer Reihe von Fällen (Körmöczi,

Dennig, Michaelis, Rosenblatt, Hitschmann und Lehdorff, Sternberg) das Knochenmark ausschliesslich oder vorwiegend beteiligt, während der übrige lymphatische Apparat nur in geringem Grade oder anscheinend gar nicht ergriffen war. Allerdings zeigte auch in einzelnen dieser Fälle die histologische Untersuchung, dass in den Lymphdrüsen und der Milz eine lebhaft Zellproliferation vorlag.

Auch bei diesem Krankheitsbilde kann spontan oder unter dem Einfluss der häufig hinzutretenden entzündlichen Veränderungen, beziehungsweise interkurrenter Infektionskrankheiten eine Rückbildung der Tumoren auftreten.

In einer Anzahl von Fällen, die in ihrem Blutbild sowie in den anatomischen und histologischen Veränderungen fast vollständig mit dem hier beschriebenen Krankheitsbilde übereinstimmen, weisen die Geschwülste des lymphatischen Apparates eine mehr minder deutliche Grünfärbung auf. Diese Fälle werden daher als Chlorome bezeichnet und als selbständiger Krankheitsprozess aufgefasst. Da aber, wie wir später sehen werden, die Geschwülste abgesehen von der grünen Färbung anatomisch und klinisch sich mit dem soeben beschriebenen Krankheitsprozess völlig decken, so erscheint es richtig, dieselben mit den hier beschriebenen ungefärbten Geschwulstbildungen des lymphatischen Apparates gleichen Baues und gleicher Zusammensetzung zusammenzufassen und das Chlorom als selbständige Erkrankungsform fallen zu lassen.

Histogenese und Ätiologie.

Die Abtrennung des eben geschilderten Krankheitsbildes von der lymphatischen Leukämie, mit der es früher stets zusammengefasst worden ist, erscheint sowohl mit Rücksicht auf den eigenartigen Blutbefund als die Art der Organveränderungen gerechtfertigt.

Der Blutbefund unterscheidet sich, wie schon erwähnt, dadurch von jenem der lymphatischen Leukämie, dass vorwiegend oder fast ausschliesslich grosse einkernige Leukocyten gegenüber den Lymphocyten bei der lymphatischen Leukämie vermehrt sind. Es ergeben sich hierdurch zwei ganz verschiedenartige Blutbilder, deren morphologische Unterschiede schon von mehreren Autoren gewürdigt worden sind, die aber trotzdem mit Rücksicht auf die angenommene histogenetische Identität beider Zellarten im allgemeinen bisher als einheitlich aufgefasst wurden.

Leukosarkomatose und akute Leukämie.

Von mancher Seite wurden die Differenzen im Blutbild mit der Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes in Zusammenhang gebracht. Mehrere Beobachter (Fraenkel, Pinkus, Türk, Pappenheim u. a.) ver-

treten die Auffassung, dass die Fälle sogenannter akuter Leukämie (dieselbe sollte, wie bereits erwähnt, stets eine lymphatische sein) mehr oder minder regelmässig mit Vermehrung der grossen Ehrlichschen Lymphocyten einhergehen, während die chronisch-lymphatische Leukämie eine Vermehrung der kleinen Lymphocyten aufweist. Demgegenüber ist zu erinnern, dass auch die gemischtzellige Leukämie akut verlaufen kann, dass ferner einer Zusammenstellung Sternbergs (8) zufolge unter 48 Fällen sogenannter akuter lymphatischer Leukämie 34 mit Vermehrung der grossen einkernigen Leukocyten und 14 mit Vermehrung der (kleinen) Lymphocyten, unter 29 sogenannten chronischen lymphatischen Leukämien 12 mit einer Vermehrung der grossen einkernigen Leukocyten und 17 mit einer Vermehrung der (kleinen) Lymphocyten einhergingen. Daraus erhellt, dass die Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes mit der Art des Blutbefundes in keinem Zusammenhang steht. Nur insofern wäre ein derartiger Zusammenhang erklärlich, als die atypischen Wucherungen des lymphatischen Apparates, die eben mit der Vermehrung der grossen einkernigen Leukocyten im Blute einhergehen, der Natur des Prozesses nach im allgemeinen, keineswegs aber immer einen rascheren Verlauf nehmen und früher letal endigen können als die mehr auf Hyperplasie beruhenden.

Wolffs Lymphoidzellenleukämie.

Wolff unterschied, wie an anderer Stelle bereits besprochen, die grossen einkernigen Leukocyten als indifferente Lymphoidzellen. In Konsequenz dieser Auffassung stellte er jene Fälle, in welchen diese Zellen das Blutbild beherrschen, als einen besonderen Typus der Leukämie hin, für welchen er die Bezeichnung „Lymphoidzellenleukämie“ vorschlug. Dieselbe wäre mithin identisch mit dem hier besprochenen Krankheitsbilde. Entsprechend seiner Auffassung, dass die indifferente Lymphoidzelle einer Weiterentwicklung zu Lymphocyten oder zu Myelocyten fähig ist, lässt Wolff die Möglichkeit offen, dass sich die Lymphoidzellenleukämie im weiteren Verlaufe zu einer rein lymphatischen oder zu einer rein myelogenen Leukämie entwickeln könne, was jedoch bisher noch nicht beobachtet worden ist.

Dieser Anschauung gegenüber sowie bezüglich der von den übrigen Autoren vertretenen einheitlichen Auffassung der Lymphocyten und der hier in Betracht kommenden grossen einkernigen Leukocyten sei auf die Besprechung dieser Frage im zweiten Abschnitte (S. 371 ff.) verwiesen. Wie dort des näheren ausgeführt wurde, sind beide Zellarten morphologisch durchgreifend unterschieden; bezüglich der Histogenese muss hier nochmals nachdrücklich hervorgehoben werden, dass, wie ebenfalls bereits ausgeführt, weder das Studium der embryonalen, noch der postembryo-

nen Blutbildung einen Beweis für die Annahme liefert, dass die fraglichen grossen einkernigen Leukocyten, die sich in den hier besprochenen Fällen im Blute finden, bereits normalerweise in den blutbildenden Organen vorhanden sind, beziehungsweise ein Vorstadium oder eine „Stammform“ irgendwelcher Leukocytenarten bilden. Es wurde diese Annahme vielmehr zu dem Zwecke gemacht, um auch das in den in Rede stehenden Fällen vorhandene Blutbild in analoger Weise wie bei der gemischtzelligen Leukämie durch einen Rückschlag in die embryonale Blutbildung und durch Ausschwemmung unreifer, undifferenzierter Elemente aus den blutbildenden Organen in das strömende Blut erklären zu können. Die morphologische Ähnlichkeit der fraglichen Zellen mit einzelnen (überdies sehr spärlichen) Zellformen des normalen Blutes beweist keineswegs ihre Identität mit denselben. Bedenken wir andererseits, dass in diesen Fällen, wie die histologische Untersuchung zeigt, oft der gesamte hämatopoetische Apparat oder ausgedehnte Abschnitte desselben pathologische Veränderungen aufweisen, indem das lymphatische Gewebe, wie im folgenden gezeigt werden soll, atypisch gewuchert ist und sich fast ausschliesslich aus denselben Elementen zusammensetzt, die das Blutbild charakterisieren, so ergibt sich ungezwungen der Schluss, dass diese Zellen des Blutes atypische, pathologische Zellformen darstellen, in gewissem Sinne also „Geschwulstzellen“ entsprechen.

Diese Auffassung wurde auch tatsächlich bereits von pathologisch-anatomischer Seite vertreten. So hat Babes in einem einschlägigen Falle ebenfalls die Übereinstimmung zwischen den Zellen im Blute und den Zellen des sarkomatös umgewandelten lymphatischen Apparates konstatiert und bemerkt, „dass man in diesem Falle von einer geschwulstartigen Wucherung im Blut sprechen kann, welche eine wohl seltene Abart der Leukämie darstellt“.

Die Berücksichtigung des Blutbildes verlangt mithin eine Trennung der hier in Betracht kommenden Fälle von der echten lymphatischen Leukämie und gestattet andererseits nicht, sie als Lymphoidzellenleukämie zu bezeichnen, sofern unter der Lymphoidzelle ein Typus der normalen Blutbildung verstanden wird.

Auch im histologischen Befunde unterscheiden sich diese Fälle durchgreifend von der lymphatischen Leukämie. Makroskopisch weist allerdings eine Reihe von Fällen eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung mit der lymphatischen Leukämie, beziehungsweise mit der Pseudoleukämie auf. Freilich erweist sich hierbei die scheinbar scharfe Abgrenzung der einzelnen lymphatischen Organe oft als Täuschung, indem sich (namentlich in den Schleimhäuten) bei histologischer Untersuchung eine die Grenze der Follikel überschreitende, diffuse Infiltration

des umgebenden Gewebes nachweisen lässt; in einer Reihe von Fällen liegen, wie bereits erwähnt, Geschwulstbildungen vor, die mit den später zu besprechenden Lymphosarkomen vollständig identisch sind. Solche Fälle erwecken zunächst den Anschein einer Kombination einer echten Hyperplasie des lymphatischen Apparates mit einer Lymphosarkomatose. Die histologische Untersuchung ergibt jedoch einen anderen Aufschluss über die wahre Natur der diesen Fällen zugrunde liegenden anatomischen Veränderungen. Es zeigt sich nämlich, dass das lymphadenoide Gewebe — auch ohne schwerere makroskopische Veränderungen — meist in seiner ganzen Ausdehnung, in einzelnen Fällen nur in bestimmten Abschnitten seinen normalen Aufbau und seine normale Zusammensetzung geändert hat. Die Struktur der Lymphfollikel, Lymphdrüsen und der Milz ist undeutlich oder ganz unkenntlich. An Stelle des lymphatischen Gewebes treten dichte Zellhaufen, die sich aus grossen einkernigen, ungranulierten Elementen zusammensetzen, welche nicht den normalen Lymphzellen entsprechen, sondern mit den in diesen Fällen das Blutbild beherrschenden grossen einkernigen Leukocyten identisch sind. Diese Zusammensetzung ist sowohl in den lokal scharf begrenzten lymphatischen Bildungen, als in den lymphosarkomatösen Tumoren die gleiche. Mit Rücksicht auf den histologischen Befund kann die Zellwucherung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates nicht als gewöhnliche Hyperplasie bezeichnet werden, bei welcher es sich um eine Vermehrung der die betreffenden Gewebe oder Organe normalerweise zusammensetzenden Elemente handelt, es liegt vielmehr in diesen Fällen eine atypische Umwandlung vor, wie sie sich in gleicher Weise, wie wir später sehen werden, bei der Kundrat-Paltaufschen Lymphosarkomatose findet; tatsächlich liegt in einzelnen Fällen, wie bereits besprochen, eine Lymphosarkomatose vor, in einzelnen Fällen konnte aber auf Grund des makroskopischen Befundes — kein schrankenloses Übergreifen auf die Umgebung und Nachbarorgane und keine heterotopen Bildungen — diese Diagnose nicht gestellt werden. Auch solche Fälle zeigen in ihrem histologischen Verhalten eine volle Übereinstimmung mit der Lymphosarkomatose; ihre lokale Begrenzung und ihr scheinbar gutartiges Wachstum dürfte sich, wie aus mehreren Beobachtungen hervorgeht, dadurch erklären, dass es sich um beginnende, in der Entwicklung begriffene Fälle handelte, welche zum Teil durch interkurrente Erkrankungen frühzeitig letal verliefen.

Leukosarkomatose und Lymphosarkomatose.

In zweifacher Hinsicht unterscheiden sich aber die hier in Betracht kommenden Fälle von der Kundrat-Paltaufschen Lymphosarkomatose, in erster Linie durch den Blutbefund, dann auch durch

die Ausbreitung des Prozesses. Wie später noch ausgeführt werden wird, besteht anscheinend bei der Lymphosarkomatose nach den spärlichen, diesbezüglich vorliegenden Mitteilungen keine wesentliche Vermehrung der Lymphocyten, bzw. der grossen einkernigen Leukocyten im Blute, während gerade die Vermehrung der letzterwähnten Zellart ein charakteristisches Symptom des in Rede stehenden Krankheitsbildes darstellt. Ferner kommt der Lymphosarkomatose nicht jene universelle Ausbreitung über das gesamte lymphatische Gewebe zu, welche bei den hier besprochenen Fällen fast die Regel ist; besonders gilt dies von der Milz und dem Knochenmark, welche Organe bei der gewöhnlichen Lymphosarkomatose fast stets frei bleiben. Allerdings führt Kundrat bereits an, dass die Lymphosarkomatose aus einer Pseudoleukämie hervorgehen kann, womit eine universelle Beteiligung des lymphatischen Apparates gemeint sein muss. Immerhin geht es nicht an, das in Rede stehende Krankheitsbild direkt der Lymphosarkomatose zuzuzählen, wir müssen es vielmehr einstweilen als eine atypische Wucherung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates bezeichnen, welche der Lymphosarkomatose sehr nahe verwandt ist und sich somit von der lymphatischen Leukämie, die im wesentlichen auf hyperplastischen Bildungen des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates beruht, sehr beträchtlich unterscheidet.

Wie bei dieser durch Ausschwemmung der den lymphatischen Apparat zusammensetzenden Zellen, der Lymphocyten, der lymphämische Blutbefund zustande kommt, entsteht bei den hier in Betracht kommenden Fällen auf gleiche Weise die enorme Vermehrung jener eigenartigen grossen Zellen im Blute, die bisweilen den normalerweise im strömenden Blute — allerdings nur in sehr geringer Zahl — vorkommenden Zellen (teils grosse Lymphocyten, teils grosse mononukleäre Leukocyten Ehrlichs) sehr ähnlich sind, sich aber meist auch von diesen namentlich durch ihre Grösse unterscheiden.

Leukosarkomatose und Leukämie.

Es entsteht nun die Frage, welche Stellung dem hier gezeichneten Krankheitsbilde zuzuweisen ist, ob es noch weiterhin als Leukämie, wenn auch von der lymphatischen Leukämie getrennt, bezeichnet werden soll. Bei der Beantwortung dieser Frage müssen wir uns gegenwärtig halten, dass durch die neueren Untersuchungen die Leukämie (im alten Sinne) immer mehr ihre Stellung als einheitliches, scharf umschriebenes Krankheitsbild mit spezifischer pathologisch-anatomischer Grundlage verloren hat. Erblickte man früher in der Leukämie eine mehr oder minder verbreitete Hyperplasie des lymphatischen Apparates, die mit einem bestimmten, charakteristischen Blutbefund einhergeht, so zeigen die neueren

Untersuchungen, dass diese Definition höchstens für die lymphatische Leukämie Geltung hat, bei welcher anscheinend eine Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes vorliegt, wenn dieselbe auch in den einzelnen Fällen eine sehr verschiedene Ausdehnung und Ausbreitung besitzt. Der myelogenen oder gemischtzelligen Leukämie müssen wir bereits insofern eine Sonderstellung einräumen, als hier wohl die primäre Veränderung eine Hyperplasie des Knochenmarksgewebes bildet, dabei aber sekundäre Erkrankungsherde in Form einer Art von Metastasen auftreten, die mit dem Wesen einer rein hyperplastischen Erkrankung nicht mehr vereinbar sind und die Banti bereits zu der Auffassung der myelogenen Leukämie als Sarkomatose veranlasst haben. Andererseits haben wir eine Erkrankung (Pseudoleukämie) kennen gelernt, die mit einer von der lymphatischen Leukämie anatomisch und histologisch nicht zu unterscheidenden Hyperplasie des lymphatischen Apparates einhergeht, sich aber dabei im Blutbefund durch den Grad der Zellausschwemmung sehr wesentlich von der lymphatischen Leukämie unterscheidet.

Diese Erwägungen veranlassen uns, im Einklang mit Pappenheim die Leukämie nicht so sehr als einen selbständigen, umschriebenen Krankheitsprozess anzuerkennen, sondern in der Leukämie nur ein durch einen ganz bestimmten und charakteristischen Blutbefund gekennzeichnetes Krankheitsbild zu erblicken. Der leukämische Blutbefund ist nur ein klinisch allerdings sehr bemerkenswertes und wichtiges Symptom, das durch verschiedene anatomische Prozesse hervorgerufen werden kann. Pappenheim selbst betont bereits, „dass auch ein sarkomatöser“ (sc. lymphosarkomatöser) „Prozess das Krankheitsbild der Leukämie hervorrufen und demselben zugrunde liegen kann“ und spricht von einer *Leucaemia sarcomatosa*, bzw. *Sarcomatosis leucaemica*, womit wohl immer Lymphosarkom gemeint ist.

Es ist daher richtiger, statt von verschiedenen Leukämieformen von verschiedenen Krankheitsprozessen zu sprechen, die mit leukämischem Blutbefund einhergehen. Als solche haben wir bisher eine Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes sowie eine Hyperplasie des myeloiden Gewebes kennen gelernt, wiewohl letztere eine myeloide Umwandlung verschiedener Organe nach sich zieht. Diesen Erkrankungen mit leukämischem Blutbefund reiht sich die hier beschriebene atypische Wucherung des lymphadenoiden Gewebes an.

Da wir also in diesem Sinne die Leukämie nicht als einheitlichen Krankheitsprozess anerkennen, können wir auch die vorliegende Erkrankung nicht als Leukämie bezeichnen. Noch weniger wäre dies natürlich dann gestattet, wenn man, wie es oft geschieht, unter dem Begriff „Leukämie“ einen rein hyperplastischen Prozess des lymphatischen Apparates versteht.

tischen Apparates verstehen will. Wir haben im vorstehenden gezeigt, dass in den in Rede stehenden Fällen keine Hyperplasie, sondern eine atypische Wucherung vorliegt. Wir haben aber andererseits — und wir betonen das im Gegensatz zu Pappenheim — auch jene Momente hervorgehoben, welche das beschriebene Krankheitsbild von der Kundrat-Paltaufschens Lymphosarkomatose trennen und gegen die Identität beider Prozesse sprechen.

Will man aus praktischen Gründen dieses Krankheitsbild mit einem besonderen Namen bezeichnen, so wäre vielleicht die hier gebrauchte Benennung Leukosarkomatose nicht ungeeignet, die einerseits die Ähnlichkeit des Prozesses mit der Lymphosarkomatose, andererseits aber den charakteristischen Blutbefund in Kürze zum Ausdruck bringen soll.

Die lymphatischen Tumoren entstehen bei diesem Krankheitsprozess durch eine atypische, dem Lymphosarkom nahestehende Wucherung des lymphatischen Gewebes, dabei findet aber, wie sich aus den vorliegenden histologischen Befunden ergibt, in geringem Grade auch eine Ausschwemmung von Knochenmarkselementen und eine Deponierung derselben in den verschiedenen Abschnitten des lymphatischen Apparates statt. Ausserdem ist darauf hinzuweisen, dass in diesen Fällen entsprechend der Natur des zugrunde liegenden Prozesses analog dem echten Lymphosarkom auch heterotope Bildungen auftreten können, d. h. Tumoren gleichen Baues an Stellen, an welchen normalerweise lymphatisches Gewebe nicht vorkommt. Es ist diese Erscheinung gleichzustellen dem Übergreifen der Wucherung des lymphoiden Gewebes auf die umgebenden Organe.

Ob sich das im vorstehenden gezeichnete Krankheitsbild aus der lymphatischen Leukämie entwickeln kann, ist zurzeit noch nicht sicher gestellt. Die Möglichkeit ist sicherlich zuzugeben, wie sich namentlich aus dem später zu besprechenden Verhältnis zwischen Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose ergibt. Doch liegen einstweilen noch keine Beobachtungen vor, welche einen derartigen Übergang erweisen würden. Andererseits kann es keinem Zweifel unterliegen, dass der in Rede stehende Prozess sich vollständig selbständig und unabhängig von einer lymphatischen Leukämie entwickeln kann.

Wir finden daher auch für Türks Annahme einer „innigen Familienzugehörigkeit“ und Zusammengehörigkeit dieser Prozesse in dem Sinne, dass sich fließende Übergänge zwischen ihnen finden sollen, keine Belege. Wir haben an anderer Stelle seine diesbezüglichen Anschauungen bereits eingehend widerlegt und wollen hier nur nochmals hervorheben, dass die Würdigung der histologischen Unterschiede die einheitliche Auffassung dieser Krankheitsprozesse unmöglich macht.

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist wie bei den anderen bisher beschriebenen Krankheitsformen unbekannt.

Anhang: Chlorom.

Wie bereits erwähnt, weist ein Teil der Fälle, die im übrigen den eben beschriebenen anatomisch-histologischen Befund darbieten, eine eigentümliche Grünfärbung der Geschwulstbildungen auf, weshalb sie als Chlorom (Cancer vert d'Aran, Chlorolymphom, Chlorosarkom) bezeichnet werden. In den älteren einschlägigen Publikationen fehlen zwar Angaben über den Blutbefund entweder vollständig oder sind so kurz gehalten, dass eine Beurteilung desselben unmöglich ist. Soweit aber die vorliegende Literatur in dieser Hinsicht verwertbar ist, besteht fast in sämtlichen Fällen (Waldstein, Dock, Paviot und Fayolle, Sternberg, Rosenblath-Risel, Weinberger, Hitschmann, etc.) eine Veränderung des Blutbildes, die mit der der Leukosarkomatose zukommenden vollständig identisch ist (Taf. II, Fig. 5). Dieser Umstand veranlasst uns, das Chlorom der eben besprochenen Erkrankung (Leukosarkomatose) als Anhang anzuschliessen. Die Blutveränderung entwickelt sich in diesen Fällen bisweilen erst kurze Zeit vor dem Tode. Nur in ganz vereinzelt Beobachtungen (v. Recklinghausen, Schmidt) soll der Blutbefund bis zum Schlusse im wesentlichen unverändert geblieben sein.

Pathologische Anatomie und Histologie.

Das Chlorom ist charakterisiert durch multiple grasgrüne oder erbsengrüne bis grüngelbe Geschwulstbildungen, welche sich im Periost verschiedener Skeletteile, im Bereiche des gesamten lymphatisch-hämatopoetischen Apparates und auch an der Oberfläche und im Parenchym verschiedener Organe finden. In den älteren Arbeiten war auf Grund der bis dahin bekannten Fälle als typischer und charakteristischer Sitz der Geschwülste das Periost der Gesichts- und Schädelknochen, namentlich der Orbita und ihrer Umgebung, angegeben worden, doch zeigen die neueren Beobachtungen, dass der Sitz der Geschwulstentwicklung sehr verschieden sein kann. So kann in einzelnen Fällen die Ausbreitung an den Schädelknochen fehlen, während andere Skeletteile, namentlich Teile der Wirbelsäule, von Geschwulstmassen angefüllt sind (Schmidt, Rosenblath-Risel, Weinberger). In anderen Fällen ist die Beteiligung des Skeletts überhaupt nur sehr gering oder fehlt sogar vollständig, während der lymphatische Apparat vorwiegend ergriffen ist (Sternberg, Hitschmann).

Die Geschwulstbildungen am Skelette erweisen sich als ausgebreitete, flache 1–2 cm dicke, derbe, schwielige, eigentümlich gras- oder

erbsengrüne Massen, welche die Knochen allenthalben innig umschliessen und allseits in die umgebende Muskulatur eindringen, oder als ebenso beschaffene, verschieden grosse Knollen und Knoten. Im Bereiche des Schädels finden sich ebensolche Geschwülste (oft von recht beträchtlichem Umfang) innerhalb der Orbita, der Highmors- und Nasenhöhle und können von hier aus in die Schädelhöhle einbrechen. Bei den Tumoren in der Orbita liess sich in einzelnen Fällen nachweisen, dass sie nicht mit dem Periost des Knochen, sondern mit der hinteren Fläche der Lider zusammenhängen. Die Geschwulstbildungen, welche die Wirbelsäule einhüllen, dringen oft in den Spinalkanal ein und bilden hier flache tumorartige Auflagerungen zwischen der Innenfläche der Wirbelsäule und der Dura mater. Die gleichen flachen, grünen Tumorauflagerungen finden sich in einzelnen Fällen auch an den Diaphysen der Röhrenknochen. Der Dura mater sitzen sowohl an der Innen- als auch an der Aussenfläche knotenförmige oder flach sich ausbreitende grüne Geschwulstbildungen auf.

Der lymphatische Apparat kann in grosser Ausdehnung (Tonsillen, Lymphdrüsen [namentlich die des Halses, ferner die bronchialen und mesenterialen Drüsen], Follikel der Schleimhäute, Thymus) oder in einzelnen Abschnitten beteiligt sein, dabei zeigen die vergrösserten Lymphdrüsen, Follikel etc. an der Oberfläche wie am Durchschnitt die charakteristische grüne Färbung. Die Lymphdrüsentumoren erreichen bisweilen eine recht beträchtliche Grösse, sind im allgemeinen derb-elastisch, manchmal auch etwas weicher, bisweilen gegeneinander gut abgrenzbar, oft aber undeutlich begrenzt, indem ein gleich beschaffenes Gewebe allenthalben die Umgebung infiltriert; insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass in einzelnen Fällen eine diffuse, grasgrüne Infiltration des Zahnfleisches, der Schleimhaut des Gaumens, Rachens, der Nase, des Kehlkopfes u. s. w. gefunden wurde. Ferner sitzen nicht selten flache grüne Auflagerungen oder grüne Knoten verschiedener Grösse an der Pleura, in der Leber und den Nieren, ebenso am Herzbeutel und am Peritoneum. An den Schleimhäuten treten häufig auch Blutungen, sowie Entzündungs- und Ulzerationsprozesse auf. In einzelnen Fällen (Weinberger, Lubarsch) ist ein Teil der Lymphdrüsentumoren, sowie der übrigen Geschwulstbildungen ungefärbt, grauweiss.

Die Milz ist deutlich vergrössert (auf das 2—3fache ihres Volumens), mässig derb, am Durchschnitt blasserot oder braunrot, dabei sind die vergrösserten Follikel als grauweisse, unscharf begrenzte Knoten verschiedener Grösse sehr deutlich erkennbar.

Das Knochenmark ist in den einzelnen Fällen in verschiedener Weise verändert, bald gleichmässig grün gefärbt, von eiterähnlicher Beschaffenheit, bald mehr oder weniger dunkelrot, mit einzelnen herd-

förmigen, grünen Einlagerungen; bisweilen fehlen diese aber anscheinend vollständig.

In einigen der bisher mitgeteilten Fälle wurden auch Veränderungen der allgemeinen Decke beobachtet. So fand Rosenblath zahlreiche, kleine, blasse Knötchen in der Haut, welche hierdurch das Aussehen der Cutis anserina darbot. Hitschmann beobachtete in seinem Falle in der Haut der Brust zahlreiche, disseminierte, ca. linsengrosse, resedagrüne, über das Niveau der Haut vortretende Knoten. In mehreren Fällen traten in der Haut ebenso wie in den Schleimhäuten Blutungen auf, so dass der Befund einer hämorrhagischen Diathese nach Art eines Skorbut oder einer Purpura erhoben wurde.

Es wäre schliesslich noch zu erwähnen, dass mehrfach eine Kombination von Chlorom und Tuberkulose beobachtet wurde (Höring, Schmidt, Lubarsch, Risel). Irgend eine Beeinflussung der chloromatösen Veränderungen durch die Tuberkulose ist in keinem dieser Fälle nachweisbar, vielmehr bestanden stets die Zeichen beider Erkrankungen nebeneinander, in einzelnen Fällen in unmittelbarer Nachbarschaft.

Die histologische Untersuchung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates, der chloromatösen Infiltrationen und Geschwulstbildungen ergibt dadurch, dass sie durchwegs aus denselben grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten bestehen, genau den gleichen Befund, der bei der Leukosarkomatose geschildert wurde, so dass eine Wiederholung überflüssig ist (Taf. VII, Fig. 19).

Bemerkenswert ist, dass wiederholt in den verschiedenen Tumoren am Knochensystem und in den Lymphdrüsengeschwülsten innerhalb der Zellen mehr oder minder reichlich feinste, stark glänzende, lichtbrechende, bisweilen grünlich gefärbte Kügelchen oder Tröpfchen gefunden wurden, welche sich mit Osmium schwärzten oder mit Sudan leuchtend rot färbten, also mikrochemische Fettreaktionen gaben (Chiari, Sternberg) und als Träger des Pigmentes aufgefasst wurden.

Des weiteren wurden häufig in den verschiedenen Geschwülsten reichlich Charcot-Leydensche Kristalle gefunden.

Myeloides Chlorom = Chloromyelosarkomatose.

Die bisher besprochenen Fälle von Chlorom zeigen, wie sich aus den vorstehenden Ausführungen ergibt, im wesentlichen denselben Befund und die gleichen histologischen Veränderungen wie die Fälle sogenannter Leukosarkomatose; es sind jedoch in neuerer Zeit drei Fälle von Chlorom bekannt geworden, die sich durch das reichliche Auftreten neutrophil granulierter einkerniger Zellen im Blute und in

den Organen des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates sowie in den Geschwulstbildungen sehr wesentlich unterscheiden; es sind dies die Fälle von Türk, Klein-Steinhaus sowie eine eigene Beobachtung.

In dem Falle Türks (12) ergab die Blutuntersuchung 1060000 rote Blutkörperchen, später 583000 und 560000 Erythrocyten, 42200 beziehungsweise 36500 und 58000 Leukocyten, 19% respektive 14 und 10% Hämoglobin. Unter den Leukocyten fanden sich 47% beziehungsweise 40,5% Myelocyten einschliesslich einer mässigen Zahl anderer grosser einkerniger Elemente, welche noch vielfach eine Andeutung neutrophiler Körnelung in dem basophilen Protoplasma erkennen liessen, 32—37% polymorphkernige Leukocyten und 14⁵/₄% respektive 18% Lymphocyten, keine Mastzellen, äusserst spärliche kernhaltige rote Blutkörperchen.

In dem Falle von Klein und Steinhaus (5) fanden sich 20000, bei einer späteren Zählung 41000 Leukocyten, unter diesen 50% bzw. 60% Lymphocyten und zwar 10% bzw. 47% grosse Lymphocyten, ferner 16% respektive 33% Myelocyten.

In einem Falle eigener Beobachtung (Tafel II, Fig. 6) (9) ergab die Blutuntersuchung 3000000, bei einer zweiten Zählung 3500000 rote Blutkörperchen, 80000 beziehungsweise 100000 Leukocyten. Die roten Blutkörperchen waren auffallend blass mit deutlichen Form- und Grössendifferenzen, es fanden sich mässig zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen (etwa 1:1540) vorwiegend vom Typus der Normoblasten, doch auch einzelne Megaloblasten; einige Normoblasten hatten gelappte, kleeblattförmige Kerne. Unter den Leukocyten fanden sich 69,3% grosse einkernige Zellen, die zum Teil doppelt so gross wie typische Lymphocyten waren und einen grossen hellen, meist runden, bisweilen aber auch ovalen oder am Rande eingekerbten, oft wie gesiebten Kern hatten. Einzelne Zellen der gleichen Beschaffenheit enthielten 2 oder 3 vollkommen voneinander getrennte, runde oder ovale, scharf begrenzte Kerne; in solchen Zellen fanden sich typische Karyokinesen. Im übrigen ergab die Zählung 12,8% polymorphkernige Leukocyten, 17,8% Lymphocyten und sehr spärliche polymorphkernige eosinophile Leukocyten. Bei Ehrlichscher Triacidfärbung erwiesen sich unter den grossen einkernigen Leukocyten 85% neutrophil granuliert, unterschieden sich aber in mancher Beziehung von gewöhnlichen Myelocyten. Ihre Grösse war sehr wechselnd, im Durchschnitt waren sie kleiner als die gewöhnlichen Myelocyten, ihre Granulierung war weniger deutlich, bisweilen überaus fein und zart, so dass die Zelle dann nicht gekörnt, sondern nur wie bestäubt aussah, auch fanden sich Zellen, deren Protoplasma nur zum Teil granuliert, zum Teil ungranuliert war; wir glauben diese Zellen als atypische Myelocyten auffassen zu müssen. Daneben

waren auch kleine Zellen vom Charakter der Lymphocyten nachweisbar, deren Protoplasma aber gleichfalls neutrophil granuliert war, die also den Ehrlichschen neutrophilen Pseudolymphocyten entsprachen.

Im Falle Türks ergab die Obduktion ausser einer Anämie und vielfachen kapillaren Blutungen eine geringe Schwellung der Zungenrundfollikel und vereinzelter Lymphdrüsen, mehrere kleine grasgrün gefärbte Herde in den Nieren, spärliche, flache grüne Auflagerungen auf dem Periost der Wirbelsäule, einen minimalen Milztumor mit Follikelschwellung und als wesentlichsten Befund ein diffus ganz gleichmässig grasgrün gefärbtes Mark in der Wirbelsäule, den Rippen, dem Brustbein und dem proximalen Anteil beider Oberschenkelknochen. Im oberen Teil der Humerusdiaphyse fand sich rotgraues Mark, sonst Fettmark mit einzelnen roten Inseln.

Abstrichpräparate aus dem grünen Femurmarke zeigten, dass das ganze Mark fast ausschliesslich aus neutrophilen Myelocyten und deren Umwandlungsprodukten neben vielen eosinophilen Myelocyten bestand. In der Milz und in einigen grünlich schillernden retroperitonealen Drüsen fanden sich neben den vorwiegend lymphoiden Elementen mässig zahlreiche Myelocyten, in den Halslymphdrüsen nur vereinzelt Myelocyten, überall Charcotsche Kristalle.

In dem Falle Klein-Steinhaus ergab die Obduktion: Grüne Massen, welche das Sternum vorne und hinten umwucherten und die rechte Lunge komprimierten, grüne Knoten an einigen Rippen, grüne Massen längs der Wirbelsäule, welche mit dem Knochen verwachsen waren und die Muskeln infiltrierten, flache, grüne Knoten an den Schädelknochen, kleine grüne Knötchen in den Nieren und einzelne grössere grüne Knoten in der Prostata. Das Knochenmark des Sternum und der Rippen war rot, im Femur zum Teil rot, zum Teil grün, überall weich, fast zerfliessend, die Milz wenig vergrössert, die Lymphdrüsen ohne Veränderung.

Bei der histologischen Untersuchung bestanden die grünen Geschwulstmassen ebenso wie das Knochenmark aus Myelocyten und mehrkernigen neutrophilen Leukocyten mit grösserer oder geringerer Beimengung von grossen Lymphocyten, im Knochenmark auch von eosinophilen Zellen und Erythrocyten; Milz und Lymphdrüsen enthielten keine Myelocyten. Der Befund an Abstrichpräparaten war im wesentlichen der gleiche.

In dem Falle eigener Beobachtung bestand eine geringe Vergrösserung der Milz ohne Hyperplasie der Follikel und eine mässige Vergrösserung einzelner Lymphdrüsengruppen, während andere normale Grösse aufwiesen. Dabei waren sämtliche Lymphdrüsen ebenso wie die

vergrösserten Tonsillen und die Infiltrationen am Zungengrund und der Epiglottis mehr oder weniger deutlich grasgrün gefärbt. Das untere Ileum sowie die angrenzenden Partien des Dickdarms wiesen kleinere und grössere auf die Muskulatur übergreifende derbe Infiltrate auf, die oberflächlich exulzeriert waren und kraterförmige Geschwüre bildeten. Eine ähnliche Veränderung fand sich im Rektum knapp oberhalb der Analöffnung. Am Perineum sass ein walzenartiger bis an den Anus reichender und andererseits auf die grossen Labien übergreifender Tumor. Das Knochenmark war ziemlich weich, teils grauweiss oder graubräunlich bis graugrünlich.

Die histologische Untersuchung zeigte, dass der Tumor des Darmes (Taf. III, Fig. 11 und Taf. VIII, Fig. 20) durch eine diffuse Infiltration der Mukosa und Submukosa und teilweise auch der Muskularis, der Tumor am Perineum durch eine ebensolche Infiltration des Korium, subkutanen Zellgewebes und der unterliegenden Muskulatur gebildet wurde und zwar waren an der Infiltration dieselben Zellen beteiligt, welche auch das Blutbild zusammensetzten. Es waren überwiegend Zellen, die dem Typus der Myelocyten angehörten, daneben weitaus spärlicher polymorphkernige Leukocyten, Lymphocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Schnitte aus dem Darm- oder Perinealtumor boten daher in einzelnen Gesichtsfeldern das Bild eines Knochenmarkpräparates dar. Die Lymphfollikel des Darmes waren innerhalb dieser Infiltration deutlich abgrenzbar und zeigten mit derselben keinen Zusammenhang. Milz und Lymphdrüsen waren in ihrer Struktur gut erhalten, doch enthielten sie ziemlich reichlich die beschriebenen Knochenmarkselemente. Im interazinösen Bindegewebe der Leber fanden sich streifenförmige Zellhäufungen und kleine Zellnester, die aus denselben Elementen bestanden. Das Knochenmark war sehr zellreich und zeigte eine beträchtliche Wucherung des myeloiden Gewebes, während Lymphocyten nur in sehr geringer Menge vorhanden waren.

Zusammenfassung.

Eine zusammenfassende Betrachtung der bisher erhobenen Befunde nötigt uns, zwei Formen des sogenannten Chloroms zu unterscheiden, eine grosszellige (lymphoide) und eine myeloide Form, die sowohl durch den Blutbefund als die histologischen Organveränderungen scharf voneinander geschieden sind. Die erste Gruppe umfasst fast sämtliche Fälle von Chlorom, in die zweite Gruppe gehören einstweilen nur die eben besprochenen Fälle von Türk, Klein-Steinhaus und Sternberg, wobei allerdings zu bemerken ist, dass nur in der kleineren Zahl der früheren Beobachtungen auf die Zusammensetzung der Geschwulstbildungen aus granulierten Elementen geachtet wurde und dass daher erst

weitere Untersuchungen lehren müssen, ob die einschlägigen Fälle nicht zahlreicher sind, als es derzeit den Anschein hat.

Die erste Gruppe ist in folgender Weise charakterisiert: Im Blute liegt, soweit die vorliegende Literatur hierüber einen Aufschluss gewährt, meist eine sehr beträchtliche Vermehrung derselben grossen einkernigen Leukocyten oder geschwulstähnlichen Zellen vor, wie in den Fällen atypischer Wucherung des lymphatischen Apparates (Leukosarkomatose); bezüglich ihrer Deutung und Abstammung sei demnach auf die bezüglichen Ausführungen verwiesen.

Der anatomische und histologische Befund dieser Fälle hat von verschiedenen Autoren eine verschiedene Deutung erfahren. In früherer Zeit wurde das Chlorom als Rundzellensarkom aufgefasst, als dessen Ausgangspunkt entsprechend der erwähnten Verteilung der Geschwülste das Periost namentlich der Schädel- und Gesichtsknochen angesehen wurde. Diese Auffassung wurde jedoch später verlassen, indem bereits Waldstein, namentlich aber v. Recklinghausen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schlusse kamen, dass das Chlorom nicht als Sarkom zu deuten ist, sondern eine Geschwulstbildung darstelle, welche den leukämischen, beziehungsweise pseudoleukämischen Tumoren analog sei und in dieselbe Gruppe wie diese gehöre. Paltauf bezeichnete dann das Chlorom „als mit dem Lymphosarkom verwandt, aber durch die eigentümliche Färbung charakterisiert“ und stellte es in seinem System als Anhang zur K und ratschen Lymphosarkomatose. Diese Anschauung fand in den neueren Untersuchungen eine wesentliche Stütze, wie insbesondere jene Fälle erwiesen, bei welchen die Geschwulstbildungen nicht dem gewöhnlich beobachteten Typus (vorwiegende Beteiligung der Gesichts- und Schädelknochen) folgte, sondern das Periost des Skelettes nur wenig oder gar nicht beteiligt war und hauptsächlich der lymphatische Apparat den Sitz der Veränderungen darbot. Der Obduktionsbefund solcher Fälle deckt sich — bis auf die grüne Färbung der Geschwülste — vollständig mit dem Befund der Leukosarkomatose und bietet eine sehr weitgehende Übereinstimmung mit jenem, den wir bei den später zu besprechenden Lymphosarkomatosen anzutreffen gewohnt sind; dasselbe gilt von dem histologischen Befund.

Die Auffassung des Chloroms als eine der Lymphosarkomatose verwandte Bildung wurde in neuerer Zeit mehrfach vertreten, so von Sternberg, Risel; letzterer kommt daher zu dem Schlusse, dass wir das Chlorom anzusehen haben „als ein Lymphosarkom von eigentümlich grüner Farbe, das unter den klinischen Erscheinungen der Leukämie, beziehungsweise Pseudoleukämie auftritt,“ und das daher am besten als Chlorolymphosarkom zu bezeichnen wäre. Risel zieht auch die Frage nach dem Ausgangspunkt dieser Geschwulstbildung in Erörterung. Für

jene Fälle, in welchen das Skelett nur in geringem Grade, hingegen vorzugsweise der lymphatische Apparat ergriffen ist, kann der Ausgangspunkt der Geschwulstbildungen im Sinne einer Lymphosarkomatose keinem Zweifel unterliegen. Bei jenen anderen Fällen, welche der Literatur zufolge anscheinend die Mehrzahl bilden und bei denen vorwiegend das Periost beteiligt war, wäre der Ausgangspunkt der lymphosarkomatösen Wucherung entweder in einer Gruppe prävertebraler Lymphdrüsen oder im lymphatischen Gewebe des Knochenmarkes zu suchen.

Jedenfalls kann die weitgehende Ähnlichkeit des Chloroms mit dem Lymphosarkom heute nicht mehr zweifelhaft sein, es ist aber darauf hinzuweisen, dass zwischen diesen beiden Erkrankungen genau derselbe Unterschied besteht wie zwischen der Leukosarkomatose und der Kandratschen Lymphosarkomatose. Hier wie dort bilden der Blutbefund und die Ausbreitung des Prozesses nicht zu unterschätzende unterscheidende Momente, welche eine direkte Identifizierung mit der Lymphosarkomatose nicht gestatten, hingegen ist die Übereinstimmung der bis jetzt besprochenen Form des Chloroms und der Leukosarkomatose in jeder Hinsicht (Blutbefund, Krankheitsverlauf, anatomische und histologische Befunde) eine so vollständige, dass die hier durchgeführte Zusammenfassung beider Prozesse voll begründet ist. Es wäre daher vielleicht angezeigt, die in Rede stehende Form des Chloroms an Stelle der von Risel vorgeschlagenen Bezeichnung „Chlorolymphosarkom“ als „Chloroleukosarkomatose“ zu benennen.

In voller Würdigung der hier in Betracht kommenden Umstände wurde das Chlorom bereits mehrfach der akuten Leukämie an die Seite gestellt, so lange die fraglichen grossen Leukocyten mit den Lymphocyten mehr weniger identifiziert und die betreffenden Fälle als akute Leukämie gedeutet wurden. Hier wie dort ist der Blutbefund charakterisiert durch die oft sehr beträchtliche Vermehrung der grossen einkernigen Leukocyten, hier wie dort setzen sich die Geschwulstbildungen des lymphatischen Apparates aus gleich beschaffenen Zellen zusammen. Ist schon bei den früher besprochenen Fällen von Leukosarkomatose der atypische lymphosarkomatöse Charakter der Wucherung des lymphatischen Apparates oft bereits für das freie Auge erkennbar, so ist das bei dem Chlorom (Übergreifen auf die Umgebung und Entwicklung heterotoper Bildungen) noch viel häufiger der Fall, so dass das Chlorom eine weitere Stütze für die bereits näher ausgeführte Auffassung der Leukosarkomatose bildet.

Was nun die myeloide Form des Chlorom anlangt, von welcher einstweilen allerdings erst drei Fälle bekannt sind, so ist dieselbe gleichfalls durch die Entwicklung von Geschwulstbildungen charakterisiert,

die nach der Art ihres Wachstums und ihrem histologischen Bau vielfach an die später zu besprechende Lymphosarkomatose erinnern, sich aber von dieser vor allem dadurch unterscheiden, dass die einzelnen Tumoren aus Myelocyten oder denselben nahestehenden Zellen zusammengesetzt sind. In dem Falle Türks erreichten die Veränderungen nur einen geringeren Grad, in dem Falle von Klein-Steinhaus fanden sich aber umfängliche Tumoren am Sternum und längs der Wirbelsäule, die auf die Umgebung übergriffen und dieselbe infiltrierten, in unserem Falle fanden sich ebensolche Geschwülste in der Darmwand und am Perineum. Es handelte sich also um wirkliche Metastasen myeloiden Gewebes bei gleichzeitig bestehender Wucherung desselben im Knochenmark.

Es wäre hierbei freilich daran zu denken, dass, wie an anderer Stelle bereits besprochen, nach Dominici und anderen Autoren myeloides Gewebe an verschiedenen Stellen des lymphatischen Apparates ausserhalb des Knochenmarkes latent vorkommen und gegebenenfalls in Wucherung geraten kann. Abgesehen davon, dass diese Annahme vorderhand noch unbewiesen ist, muss auch daran erinnert werden, dass in den hier gemeinten Beobachtungen die myeloiden Metastasen nicht im lymphatischen Gewebe selbst, sondern ausserhalb desselben sich entwickelt haben, indem beispielsweise in unserem Falle die Darmfollikel innerhalb der Wucherung des myeloiden Gewebes deutlich abgrenzbar waren. Es dürften aber auch wohl jene Autoren, die die erwähnte Hypothese vertreten, kaum annehmen, dass myeloides Gewebe in der Darmwand ausserhalb des lymphoiden Gewebes oder im Zellgewebe des Perineum normalerweise vorkommt.

Entsprechend dem anatomischen Befunde war auch das Blutbild durch die reichliche Ausschwemmung myeloider Elemente charakterisiert; dieselben wichen in unserem Falle und wohl auch in dem Falle Türks von typischen Myelocyten in mehrfacher Hinsicht ab und müssen als pathologisch veränderte Zellformen der genannten Art bezeichnet werden.

Es ergibt sich mithin, dass die eben besprochenen Fälle von Chlorom in voller Analogie zu den Fällen der ersten (grosszellig-lymphoiden) Gruppe stehen, sich aber dadurch von denselben unterscheiden, dass hier der Prozess vom myeloiden Gewebe, in den Fällen der ersten Gruppe hingegen vom lymphoiden Gewebe ausgegangen ist. Wie wir letztere als atypische, der Lymphosarkomatose nahestehende, grünegefärbte Wucherungen des lymphoiden Gewebes aufgefasst haben, die mit Ausschwemmung pathologischer Zellformen aus dem atypisch gewucherten Lymphoidgewebe einhergehen, so haben wir hier eine atypische, an die Lymphosarkomatose erinnernde Wucherung des myeloiden Gewebes vor

uns, die gleichfalls mit Ausschwemmung pathologischer Zellformen — jedoch myeloider Abstammung — in das Blut einhergeht. Um dieses Verhalten zum Ausdruck zu bringen, würden wir vorschlagen, diese Fälle als Chloromyelosarkomatose zu bezeichnen zum Unterschied von der früher besprochenen Chloroleukosarkomatose, ohne dass damit auch der Sitz der Geschwulstbildung zum Ausdruck gebracht wäre, indem in beiden Fällen eventuell das Skelett beteiligt sein kann.

Auf Grund der vorliegenden Befunde zerfällt mithin das Chlorom sowohl dem Blutbilde als dem histologischen Befunde nach in zwei Formen, von welchen die eine eine atypische Wucherung des lymphoiden, die andere eine ebensolche des myeloiden Gewebes darstellt. Auch Steinhaus hat bereits darauf hingewiesen, „dass ausser dem vermutlich lymphocytären Chlorom noch ein gemischtzelliges existiert, ebenso wie zwei verschiedene Leukämieformen, die wir nach dem Blut und Knochenmark unterscheiden.“ Allerdings lässt der Nachweis „gemischtzelliger“ Formen des Chlorom Steinhaus an der Zugehörigkeit derselben zu den Lymphosarkomen zweifeln und es der Leukämie angliedern, wenngleich er selbst auf die Unterschiede zwischen beiden Prozessen, auf die ungewöhnliche Lokalisation des Chlorom und auf die der Leukämie mangelnde Aggressivität hinweisen muss.

Es ist nun ohne Zweifel zuzugeben, dass die hier besprochenen Fälle sowohl in ihrem Blutbilde als auch zum Teil in ihrem anatomisch-histologischen Befunde in mancher Hinsicht an die myelogene Leukämie erinnern; tatsächlich fasst Türk auch seinen Fall als akute gemischtzellige Leukämie auf. Zwei Momente sind hier jedoch vornehmlich in Betracht zu ziehen. Einerseits zeigt das Blutbild nach mehrfacher Richtung Unterschiede gegenüber der myelogenen Leukämie, so besonders dadurch, dass die Zellen nicht typische Myelocyten, sondern pathologische Zellformen darstellen; allerdings verliert dieses Argument einigermaßen an Beweiskraft, falls die Angabe von Schur und Banti zu Recht besteht, dass auch die Myelocyten des leukämischen Blutes atypische Zellformen sind, die sich von den entsprechenden Zellformen des normalen Knochenmarkes unterscheiden. Immerhin wäre demgegenüber hervorzuheben, dass die Myelocyten in den hier gemeinten Fällen auch von den Myelocyten, die im Blute bei gemischtzelliger Leukämie getroffen werden, (durch die Grösse und Färbbarkeit der Granula) abweichen. Ein weiterer Unterschied zwischen der gemischtzelligen Leukämie und der hier besprochenen Erkrankung scheint uns in der anatomischen Veränderung der Organe zu liegen. Während bei der myeloiden Leukämie eine myeloide Umwandlung des lymphatischen Apparates vorliegt, die sich von echter Metastasenbildung durch den

Mangel des schrankenlosen Wachstums und das Übergreifen auf die Umgebung unterscheidet, liegen hier Bildungen vor, die mit grösserer Berechtigung als Metastasen bezeichnet werden können, die auch keineswegs an den lymphatischen Apparat gebunden sind, sondern ausserhalb desselben sich entwickeln können. Aus diesen Gründen ist unseres Erachtens der in Rede stehende Prozess, die Chloromyelosarkomatose, nicht zu der myelogenen Leukämie zu zählen, sondern ebenso wie die lymphoide Form des Chloroms als eine atypische, der Lymphosarkomatose nahestehende Wucherung aufzufassen. Weitere einschlägige Beobachtungen werden hoffentlich Klarheit über das Verhältnis dieser Erkrankung zur myelogenen Leukämie bringen.

Bezüglich der Chloromyelosarkomatose, sei noch bemerkt, dass wir einstweilen keine, ihr vollkommen gleiche, mit Metastasenbildung einhergehende Wucherung des myeloiden Gewebes kennen, bei welcher die Tumoren ungefärbt sind. Die Chloroleukosarkomatose unterscheidet sich aber von der im vorigen Kapitel besprochenen Leukosarkomatose ausschliesslich durch jene eigenartige grüne Färbung der Geschwulstbildungen, deren Wesen auch heute noch nicht aufgeklärt ist.

Die Farbe scheint im allgemeinen wenig haltbar zu sein und beim Liegen der Organe an der Luft allmählich zu verschwinden oder wenigstens stark abzublassen und undeutlich zu werden. Auch ist sie den vorliegenden Literaturangaben zufolge durch die verschiedenen Konservierungsmethoden (auch nach Kaiserling) nicht zu fixieren. Allerdings ist sie in einzelnen Fällen beständiger und erhält sich bisweilen lange Zeit bei Konservierung nach dem Kaiserlingschen Verfahren. Trevithick (13) konnte sie in einem Falle durch Eintauchen in Wasserstoffsuperoxydlösung wieder auffrischen, auch nachdem die Organe mehr als zwei Monate in Formalin gelegen waren.

Bisweilen ist die grüne Färbung schon intra vitam sichtbar, so namentlich an den Schleimhäuten und den Effloreszenzen an der äusseren Haut, ferner auch (bei Operationen) an den inneren Organen.

Nach der Ansicht einzelner Autoren (Huber, Chiari) wird diese Färbung durch die bereits besprochenen, in den Zellen gelegenen, grünlich glänzenden Tröpfchen und Kügelchen erzeugt, die ihrem mikrochemischen Verhalten nach zu den Lipochromen gehören. Nach der Ansicht anderer Autoren stammt der Farbstoff aus dem Blute, nach Lang wird derselbe von pigmentbildenden Bakterien produziert, nach Trevithick ist er auf ungewöhnliche Verdauungsvorgänge als Folge der bestehenden Darmträgheit zurückzuführen; v. Recklinghausen fasst die grüne Färbung als Parenchymfärbung auf und vergleicht sie mit der gelbgrünen Farbe des Eiters, Lubarsch bestätigt dies und weist auch auf die grünlichen Färbungen mancher leukämischer Lymph-

knoten hin. Dieser Anschauung, welche wohl am meisten den bestehenden Verhältnissen Rechnung trägt, neigt sich auch Risel zu.

Erinnern wir uns des Weiteren daran, dass das Knochenmark bei der myelogenen Leukämie oft eine ähnliche grüne Färbung aufweist, so ergibt sich, dass die Farbe der chloromatösen Geschwulstbildungen nur von sekundärer Bedeutung ist und nicht mit dem Wesen des Prozesses in Zusammenhang steht. Da aber, wie im Vorstehenden ausgeführt, diese Färbung das einzige unterscheidende Merkmal des Chloroms gegenüber anderen Krankheitsprozessen bildet, so müssen wir demnach das Chlorom als selbständiges Krankheitsbild fallen lassen, vielmehr die unter einseitiger Betonung der grünen Farbe der Geschwulstbildungen als Chlorom bezeichneten Fälle entsprechend dem Wesen der anatomischen Veränderungen, wie es in dieser Darstellung bereits durchgeführt ist, unter die gleich gebauten ungefärbten Geschwulstbildungen einreihen.

Die Ätiologie des Chlorom ist ebenso wie die der übrigen Fälle von Leukosarkomatose unbekannt. Es sei nur darauf hingewiesen, dass bei dem häufigen Zusammentreffen von Chlorom und Tuberkulose von verschiedenen Seiten (Lubarsch, Risel) die Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhanges beider Erkrankungsformen ins Auge gefasst wurde, doch musste die Entscheidung dieser Frage offen gelassen werden.

2. Lymphosarkomatose.

Literatur.

1. Freudweiler, Ein Beitrag zur Kenntnis des Lymphosarkoms. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64. S. 490.
2. Glinsky, Zur Kenntnis der Dickdarmlymphosarkome. Virch. Archiv. Bd. 167. S. 373.
3. Kundrat, Über Lymphosarkomatosis. Wien. klin. Wochenschr. 1893. S. 211.
4. Paltauf, l. c.
5. Schlagenhauser. Zwei Fälle von Lymphosarkom der bronchialen Lymphdrüsen mit sekundärer Lymphosarkomatose des Ösophagus. Virch. Arch. Bd. 164. S. 147.
6. Sternberg, Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates, l. c.
7. Stoerk, Zur Pathologie des gastrointestinalen adenoiden Gewebes, Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 91.

Einleitung.

Unter dieser Bezeichnung wurde von Kundrat eine Gruppe von Erkrankungen des lymphatischen Apparates zusammengefasst, welche durch einen besonderen anatomischen und histologischen Befund charakterisiert ist; derselbe wurde ebenso wie Ausbreitung und Verlauf der

Lymphosarkomatose insbesondere von Paltauf näher studiert. Diese Fälle wurden gewöhnlich, namentlich in der älteren Literatur, mit der Pseudoleukämie zusammengeworfen und gemeinsam mit dieser als malignes Lymphom bezeichnet. Die folgende Darstellung soll sich im wesentlichen an die Schilderungen Kundrats und Paltaufs anlehnen.

Pathologische Anatomie.

Anatomisch stellt sich die Lymphosarkomatose nach der Schilderung Kundrats (3) als eine von einer Gruppe von Lymphdrüsen oder Lymphfollikeln ausgehende Geschwulstbildung dar, welche, wenn auch längere Zeit auf diese beschränkt, doch die nächst benachbarten Lymphdrüsen, Lymphdrüsengruppen oder die Follikel jener Schleimhäute mitergreift, die den an Lymphosarkom erkrankten Lymphdrüsen zugehören. So schreitet es von Region zu Region unaufhaltsam vor, ohne aber so allgemein zu werden wie die Leukämie oder Pseudoleukämie. Die Lymphosarkomatose bleibt ferner nicht auf jene Gebilde, von welchen sie ihren Ausgang genommen hat, beschränkt, sondern greift früher oder später über die Kapsel der Lymphdrüsen und Follikel hinaus, infiltriert das umliegende Zellgewebe und greift schrankenlos, „rücksichtsloser wie bei den bösartigsten Sarkomen und Karzinomen“ auf die Nachbarschaft über. Die Ausbreitung des Lymphosarkoms geschieht also auf doppelte Weise, 1. durch die Mitbeteiligung der benachbarten und zugehörigen Lymphknoten und Follikel, beziehungsweise des lymphadenoiden Gewebes, 2. durch Übergreifen auf die Nachbarschaft. Letzteres erfolgt am raschesten und leichtesten im lockeren Zellgewebe und Muskel, so z. B. flächenhaft unter den Oberflächen an und in den Schleimhäuten und serösen Häuten, so dass die Schleimhaut an ihrer Unterlage nur fixiert wird, während ihre Oberflächenschicht noch lange erhalten bleibt, wenn auch schon die übrigen Wandschichten starr infiltriert sind. Es kommt hierbei infolge der zirkulären Ausbreitung über grössere Strecken nicht zu Strikturen, sondern zu Erweiterungen. An serösen Häuten sieht man sehr häufig eine Ausbreitung in Form von Knötchen, die anfangs klein und flach sind, sich aber allmählich zu grösseren Platten ausbreiten und schliesslich zu grossen Infiltraten konfluieren, die bis zu einer Mächtigkeit von Finger- oder Daumendicke die serösen Höhlen ganz auskleiden. Seltener sind nach Kundrat andere Formen, wie z. B. gestielte Knötchen am Peritoneum. Die Weiterverbreitung der Erkrankung erfolgt auf dem Wege der Lymphbahnen, so dass man selbst bei Geschwulstbildungen, die räumlich in weiter Entfernung von dem primären Tumor sich entwickeln, den Zusammenhang mit diesem dadurch nachweisen kann, dass die dazwischen gelegenen Lymphdrüsen, wenn auch nicht erheblich, so doch in gleicher Weise affiziert sind. Die sekundären Bil-

dungen können regionär von gleichen Veränderungen gefolgt sein, wie die primären Geschwülste, so dass sie hierdurch ebenso wie durch ihre Form und Art ihrer Verbreitung von Metastasen autonomer Neubildungen unterschieden sind. Auch sind im allgemeinen nur bestimmte Organe Sitz sekundärer Bildungen und zwar namentlich jene, welche bei dem Karzinom und Sarkom selten Metastasen aufweisen. Eigentliche Metastasen, die nur durch eine Übertragung auf dem Wege der Blutbahn zu erklären wären, findet man beim Lymphosarkom nach Kundrat nur selten und meist nur vereinzelt. Die Blutgefässe werden von dem Lymphosarkom selten durchbrochen, gewöhnlich nur umwuchert und verengt. Vereinzelte, scheinbar widersprechende Beobachtungen finden bei genauer histologischer Untersuchung ihre Aufklärung, so z. B. ein Fall von Schlagenhauser (5), in dem bei einer Lymphosarkomatose der bronchialen Lymphdrüsen eine tödliche Verblutung aus der infiltrierten, absteigenden Aorta erfolgte. Die histologische Untersuchung zeigte, dass auch in diesem Falle die Lymphosarkomatose nur die Adventitia der Aorta ergriffen und an der Muskularis Halt gemacht hatte, dass aber von einem Geschwür des Ösophagus aus eine Infektion der Arterienwand mit umschriebener Nekrose derselben zustande kam und so sich die Ruptur entwickelte.

Am häufigsten nimmt das Lymphosarkom seinen Ausgang von den verschiedenen Lymphdrüsengruppen und zwar kommen hier sämtliche innere und äussere Lymphdrüsen des Körpers in Betracht, vor allem die Lymphdrüsen des Halses, sowie die mediastinalen, retroperitonealen und mesenterialen, weniger die inguinalen und axillaren Lymphdrüsen. Die betreffende Lymphdrüsengruppe bildet knollige, höckerige, anfangs wohl abgegrenzte, später diffus mit der Umgebung verwachsene Tumoren, die schrankenlos in die Nachbarschaft eindringen; sie sind im allgemeinen ziemlich derb, oft aber auch weicher, am Durchschnitt grauweiss, meist wenig Saft gebend, lassen oft noch undeutlich ihre Zusammensetzung aus einzelnen Knoten erkennen, weisen aber häufig auch eine ganz homogene Schnittfläche auf. An den einzelnen Knoten kann man bisweilen einen lappigen Aufbau ausnehmen.

Bei dem primären Lymphosarkom der Halslymphdrüsen sind namentlich häufig die seitliche Rachenwand und die Halsorgane, unter Umständen auch die Wirbelsäule, Schädelbasis und die Schädelhöhle mitergriffen. Das Lymphosarkom des vorderen Mediastinum bildet daselbst umfängliche Tumoren, die sich in beide Pleurahöhlen vorwölben oder auf das Sternum übergreifen, unter Beteiligung der bronchialen Drüsen sich in das hintere Mediastinum ausbreiten und selbst in den Wirbelkanal hineinwuchern können. Dabei wird die Pleura und das Perikard mitergriffen, indem sich derbe, platten- und knötchenförmige Infiltrate

bilden. Das Lymphosarkom der bronchialen Lymphdrüsen greift oft auch auf die grossen Gefässe, die Trachea und den Ösophagus über, wobei letzterer eingemauert und komprimiert wird. Seine Wand ist dann von einer medullaren, meist rötlichen Geschwulstmasse umschlossen, zum Teil auch infiltriert und durch dieselbe substituiert, die in Form flacher, buckeliger Infiltrate in sein Lumen sich vorwölbt oder in Form einzelner kleinerer und grösserer Knötchen auftritt. In einem Falle Schlagenhauers war der Ösophagus in grosser Ausdehnung infiltriert und waren alle Schichten der Wand von der Neubildung durchsetzt; diese selbst war umfänglich exulzeriert und bildete ein grosses Geschwür. Dabei kam es nicht zu einer Verengung, sondern im Gegenteil zu einer Erweiterung des Ösophagus, ebenso wie es bei der Lymphosarkomatose des Magen-Darmkanales beobachtet wird. Auch auf die Lungen und Bronchien kann das Lymphosarkom der bronchialen Lymphdrüsen übergreifen und die Bronchien mehr oder weniger beträchtlich verengern oder sogar zum Verschlusse bringen. Das Lymphosarkom der retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen breitet sich auf die angrenzenden Organe aus, so insbesondere auf das Netz, Mesenterium und den Darm; daneben finden sich in allen diesen Fällen, wie bereits erwähnt, auch Geschwülste in weit entlegenen Lymphdrüsengruppen und Follikeln verschiedener Organe.

Sehr oft entsteht das Lymphosarkom in dem lymphatischen Gewebe der Schleimhäute, vor allem der Hals- und Rachenorgane, also in den Tonsillen, im lymphatischen Gewebe des Zungengrundes, des weichen Gaumens und der hinteren Rachenwand. Die Tonsillen sind in solchen Fällen in mächtige, tuberöse, höckerige Tumoren umgewandelt, welche die Uvula komprimieren, Gaumen und Rachenwand diffus infiltrieren und bis auf die obersten Schleimhautschichten substituieren, den Kehlkopfeingang durch Knoten und Wülste verlegen, vom Nasenrachenraum in den Schädel hineinwuchern, usw. Bei der primären Lymphosarkomatose der Zunge, des weichen Gaumens und Rachens sind „die Follikel der Zunge geschwellt oder in Wülste umgewandelt, so dass der Zungengrund warzig-höckerig oder faltig-wulstig erscheint, wobei ganz besonders deutlich die Anordnung der Knötchen, Warzen oder Wülste in von der Mittellinie des Zungengrundes symmetrisch nach beiden Seiten und vorn ausstrahlenden Reihen hervortritt“. Dabei kommt es häufig, auch an den kleineren Infiltraten, zu Ulzerationen, Vernarbung und Schrumpfung und zur Entwicklung tiefer, krater- und muldenförmiger Substanzverluste. Die gleichen Veränderungen können sich auch an der Epiglottis und im Larynx finden. Bei sekundärer Ausbreitung des primären Lymphosarkoms der Halslymphdrüsen auf die Rachenorgane findet sich die Zunge sowie der Gaumen oder die Rachen-

wand von einer derben, weissen Geschwulstmasse infiltriert und substituiert, welche flach-höckerig protuberiert; durch die diffuse Infiltration bei dem Mangel der Schwellung der Follikel unterscheidet sich diese Form von der primären Lymphosarkomatose der genannten Organe.

Auch das lymphatische Gewebe des Magen-Darmtraktes kann Ausgangspunkt einer Lymphosarkomatose werden. Der Magen ist hierbei meist erweitert, seine Wand starr, die Schleimhaut grobwulstig, die Falten breit und von einer derben weissen Aftermasse infiltriert, die sich meist gleichmässig in der ganzen Magenwand ausbreitet. Dabei spielen sich nicht selten Ulzerationsprozesse innerhalb der Neubildung ab. Das anatomische Bild der primären Lymphosarkomatose des Magens unterscheidet sich begreiflicherweise nicht wesentlich von jenem, das bei sekundärer Ausbreitung eines primären Lymphosarkoms der Lymphdrüsen auf den Magen zustande kommt, welche Entscheidung oft recht schwierig ist, wie ja bisweilen kaum mit Sicherheit erkennbar ist, ob die Lymphosarkomatose von einem Organ oder den regionären Lymphdrüsen ausgegangen ist (vgl. auch später Uterus).

Bei dem primären Lymphosarkom des Darmes, das vorwiegend im Dünndarm zur Beobachtung gelangt, bilden sich ausgedehnte Infiltrate der Darmwand mit einer starren, weissen Neubildungsmasse, die stets zu einer spindelförmigen Erweiterung des Darmrohres führen. Daneben sind die zugehörigen Lymphdrüsen affiziert, ferner finden sich in der angrenzenden Darmschleimhaut oberhalb und unterhalb der veränderten Partie einzelne knoten- oder plattenförmige Infiltrate, welche von den Follikeln beziehungsweise Plaques ausgehen und derbe, weisse, flach in das Lumen vorragende, scheiben- oder schildartige Geschwülste bilden. Bei einer zweiten Form der Darmlymphosarkomatose fehlen jene ausgedehnten Infiltrate, der Prozess spielt sich mehr in der Schleimhaut ab und geht mit der Entwicklung zahlreicher knötchenförmiger Geschwülstchen einher, durch welche die Falten starr und derb werden und das Darmrohr auf kurze Strecken erweitert wird. Bei sekundärer Beteiligung des Darmrohres an einer primären Lymphosarkomatose der mesenterialen Lymphdrüsen finden sich knötchenförmige Bildungen oder Wülste, die in keinem Zusammenhang mit den Follikeln oder Plaques stehen, jedoch die Neigung zeigen, sich zirkulär in der Submukosa auszubreiten. Es entstehen dann schildförmige Infiltrate an der konvexen Peripherie des Darmes mit leichter Erweiterung des Darmrohres und äusserer, leichter Depression, denen entsprechend die Darmwand bis auf die Serosa und Schleimhaut infiltriert oder völlig durch die Aftermasse substituiert ist. Sowohl bei der primären als bei der sekundären Lymphosarkomatose des Darmes kann die Geschwulst ex-

ulzerieren oder verjauchen, so dass auch Perforation des Darmes eintritt und eine Peritonitis zur Entwicklung kommt.

In gleicher Weise wie im Dünndarm kann das Lymphosarkom auch im Dickdarm und zwar vorzugsweise im Cöcum, doch auch an anderen Stellen, so namentlich im Rektum auftreten, wobei der Befund dem geschilderten im wesentlichen gleich ist.

Eine primäre Lymphosarkomatose des Ösophagus wurde bisher noch nicht beobachtet; der einzige in der Literatur vorliegende Fall Stephans ist sehr zweifelhaft, da in demselben nur eine teilweise Obduktion (lediglich der Brusthöhle) vorgenommen wurde und auch ein histologischer Befund nicht vorliegt. Vielleicht ist dieses Verschontbleiben des Ösophagus im Sinne Schlagenhauers dadurch zu erklären, dass „in der Mehrzahl der gesunden Speiseröhren keine Follikel gefunden werden, so dass in der Regel dem Ösophagus gewissermassen die physiologische Basis zum Zustandekommen einer primären Lymphosarkomatose ermangelt.“

Nicht selten sind Lymphosarkome der Thymus, die umfangreiche, knollige, derbe, das vordere Mediastinum ganz ausfüllende Tumoren bilden, welche auf die angrenzenden Organe, das Sternum, die Lungen, das Perikard und das Herz übergreifen.

Aber auch von dem übrigen lymphatischen Gewebe des Körpers kann eine Lymphosarkomatose ihren Ausgangspunkt nehmen, so z. B. von dem lymphadenoiden Gewebe des weiblichen Genitales, wobei allerdings schwierig zu entscheiden ist, ob das Lymphosarkom primär in den regionären Lymphdrüsen entstanden ist und auf das Genitalorgan übergegriffen hat oder ob es sich um ein primäres Lymphosarkom in demselben handelt; in einem Falle von Lymphosarkomatose des Uterus (G. A. Wagner) war derselbe beträchtlich vergrössert, seine Wand mächtig verdickt und vollständig substituiert durch eine weisse, derbe Gewebsmasse, welche die hintere Harnblasenwand, die Vagina und das Beckenzellgewebe infiltrierte; die Lymphdrüsen des Beckens und längs der grossen Blutgefässe waren vergrössert und zu umfangreichen Geschwülsten vom Charakter der Lymphosarkome umgewandelt.

Das Vorkommen echter, primärer Lymphosarkomatosen des Knochenmarkes (Harbitz, Wieland), die von Pappenheim als Myelosarkomatosen bezeichnet wurden, scheint noch nicht einwandfrei erwiesen zu sein; nicht selten ist aber das Knochenmark sekundär bei der Lymphosarkomatose ergriffen.

Die Ausbreitung der Lymphosarkomatose ist in den einzelnen Fällen verschieden, bald ziemlich ausgedehnt, bald mehr lokal beschränkt, nie jedoch so allgemein, wie bei den früher beschriebenen Krankheitsformen des lymphatischen Apparates, insbesondere ist bemerkenswert,

dass die Milz im allgemeinen nicht beteiligt ist oder — ebenso wie das Knochenmark — nur umschriebene Veränderungen aufweist, indem sie bisweilen kleine weisse Knoten einschliessen. Es ist ferner hervorzuheben, dass zum Unterschied von den bisher besprochenen Krankheitsprozessen die sekundären Veränderungen bei der Lymphosarkomatose nicht an den lymphatischen Apparat gebunden sind, sondern bei der schrankenlosen Wucherung auch häufig an Stellen, wo normalerweise kein lymphatisches Gewebe vorkommt, grosse umfangreiche heterotope Geschwülste (z. B. in der Muskulatur, im Periost usw.) bilden.

In seltenen Fällen wurde auch das Vorkommen sekundärer Tumoren in der Haut beobachtet, so in den Fällen Rombergs (primäre Lymphosarkomatose des Mediastinum), Kutzners (primäre Lymphosarkomatose der mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen), Kaposi (primäre Lymphosarkomatose in der Oberkiefergegend, wahrscheinlich ausgehend von dem adenoiden Gewebe der Highmorshöhlen-schleimhaut). In den Fällen Rombergs und Kaposi bildeten sich die Metastasen in der Haut binnen kurzer Zeit spontan zurück, in letzterem Falle verschwanden sogar kindskopfgrosse Tumoren der Haut innerhalb 14 Tagen oder drei Wochen bis auf unscheinbare Pigmentflecke.

Das anatomische Bild der lymphosarkomatösen Geschwülste kann, wie bereits mehrfach erwähnt, durch Ulzerationsprozesse mannigfaltig verändert werden. Als Ausgang derselben kann, wie Störk neuerdings in Erinnerung brachte, eine Vernarbung auftreten, so dass an Stelle der Geschwulstknoten narbig eingesunkene Schleimhautpartien treten, welche allenfalls noch in wallartig verdickten Rändern Reste des Tumorgewebes erkennen lassen.

Bezüglich jener Fälle von Lymphosarkomatose, in welchen sich gleichzeitig scheinbar hyperplastische Veränderungen im gesamten übrigen lymphatischen Apparate oder in grösseren Abschnitten desselben finden, sei auf das auf S. 456 ff. Gesagte verwiesen.

Pathologische Histologie.

Nach Kundrat und Paltauf ist der histologische Befund charakterisiert „durch das retikuläre Grundgewebe mit eingelagerten lymphoiden Zellen; betont muss hier werden, dass dasselbe nie dem normalen retikulierten lymphoiden Gewebe gleicht, indem die typische Ausbildung durch unregelmässige Anordnung des Gerüsts, schwächere oder mehr fibröse Ausbildung desselben, Reichthum und Grösse der Zellen erheblich vom Typus abweicht.“ Nach der wechselnden Ausbildung des Zellreichtumes und des Gerüsts unterscheidet Kundrat zwei Formen, mehr medulläre und mehr fibröse, die aber nicht scharf voneinander geschieden sind, sondern ineinander übergehen können. Di

Struktur der lymphosarkomatös entarteten Lymphdrüsen (Taf. VIII, Fig. 21) ist vollständig verwischt, Follikel und Markstränge sind nicht mehr abgrenzbar. Die Kapsel der Lymphdrüsen ebenso wie das angrenzende Gewebe sind diffus von Zellnestern und Zellsträngen durchsetzt und dicht infiltriert, so dass entsprechend dem makroskopischen Befund die einzelnen Lymphdrüsen weder gegeneinander noch gegen die Umgebung abgrenzbar sind; dabei zeigen die Geschwülste oft einen areolären Aufbau. Die Zellen erscheinen als einkernige Rundzellen, die grösser als Lymphocyten sind, einen relativ grossen, die Zellen ganz oder fast ganz einnehmenden, blässer als bei den Lymphocyten färbbaren Kern mit deutlicher Struktur und ein relativ spärliches, oft gar nicht sichtbares, bei Triäcidfärbung stets ungranuliertes Protoplasma haben. Diese Zellen gleichen mithin den grossen, einkernigen Leukocyten des Blutes, wie sie sich in einer Gruppe von Fällen (vergl. S. 459) im Blute in enormer Anzahl finden. Paltauf hat aber bereits darauf hingewiesen, dass in seltenen Fällen sich die Zellen des Lymphosarkoms nicht von den gewöhnlichen Lymphocyten unterscheiden (Taf. IX, Fig. 22). Nach Angabe mehrerer Autoren können die Geschwulstzellen auch mehrkernig sein, ja es sollen sogar Riesenzellen vorkommen können, doch will Paltauf die Frage, ob diese Geschwülste noch den Lymphosarkomen zuzuzählen sind, offen lassen. Es wurde dieser Befund in einer Reihe von Fällen erhoben, bei denen es nach dem übrigen anatomischen und histologischen Befund wahrscheinlich ist, dass sie in die Gruppe der eigenartigen Tuberkulose des lymphatischen Apparates und nicht zur Lymphosarkomatose gehören. Regressive Metamorphosen im Sinne von Verfettung oder Nekrose kommen bei der Lymphosarkomatose nur äusserst selten und dann nur in geringer Ausdehnung vor. Verkäsungen wurden niemals beobachtet, vielmehr dürften jene Fälle, in welchen eine solche vorliegt, in der eben erwähnten Art zu erklären sein. Kombinationen von Lymphosarkomatose mit Tuberkulose wurden allerdings bereits beobachtet, wenngleich sie ziemlich selten sind; es fanden sich hierbei beide Veränderungen getrennt nebeneinander, ohne dass der lymphosarkomatöse Prozess durch die gleichzeitige, meist erst terminal in Form miliarer Eruptionen zur Ausbreitung gelangte Tuberkulose in seinem histologischen Befund beeinflusst worden wäre, worauf Kundrat bereits hingewiesen hat.

Die sekundären Bildungen zeigen den gleichen Aufbau wie die primären lymphosarkomatösen Geschwülste.

Blutbefund.

Da die erste Aufstellung des Krankheitsbildes vorwiegend vom anatomischen Standpunkt vorgenommen wurde und da die klinischen Studien

— auch der letzten Jahre — nur spärlich sind, so lässt sich über den Blutbefund zurzeit noch keine genaue Angabe machen.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen ergeben zum Teil widersprechende Resultate. So fand Sadler in vier Fällen, die möglicherweise als Lymphosarkomatosen zu bezeichnen sind, mehr oder minder beträchtliche Leukocytosen; in einem Falle war die Vermehrung der Leukocyten so hochgradig, dass an eine Leukämie gedacht werden konnte; doch liegen keine genaueren Angaben über die Zusammensetzung des Blutbildes vor. Canon sah in einem Falle von Lymphosarkom ein Verhältnis $W : R = 1 : 100$; 70% der weissen Blutkörperchen waren polymorphkernige Leukocyten. Limbeck fand eine auffallende Ähnlichkeit zwischen dem Blutbefund der Lymphosarkomatose und lymphatischen Leukämie. Grawitz beobachtete in drei Fällen von Lymphosarkomatose eine so hochgradige Leukocytose, dass auf den ersten Blick der Verdacht auf Leukämie entstand, doch gehörten die Leukocyten vorwiegend der polymorphkernigen, neutrophilen Form an. Türk und Pinkus fanden bei Lymphosarkomatose eine zuweilen extreme Lymphocytenverminderung, respektive normale Lymphocytenzahlen; in neuester Zeit berichtete Türk über einen Fall von Lymphosarkomatose, in welchem eine hochgradige Vermehrung der Lymphocyten bestand, wie sie der lymphatischen Leukämie zukommt.

Jene Fälle von Lymphosarkomatose, die mit beträchtlicher Vermehrung grosser einkerniger Leukocyten im Blut einhergehen, würden der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Leukosarkomatose zugehören; solange keine weiteren Erfahrungen vorliegen, restieren mithin für die Lymphosarkomatose Kundrats Fälle ohne oder mit einem anderen Blutbefund.

Histogenese und Ätiologie.

Nach den vorliegenden Befunden stellt die Lymphosarkomatose Geschwülste lymphatischen Baues dar, welche sich mit Rücksicht auf die „unregelmässige Anordnung, Grösse der Zellen, quantitativ wechselnde Ausbildung des Gerüsts“ (Paltauf) und das schrankenlose Wachstum als atypische Wucherung des lymphadenoiden Gewebes erweisen. Hierdurch unterscheiden sie sich streng von den mehr hyperplastischen Tumoren des lymphatischen Apparates, insbesondere von der Pseudoleukämie, bzw. lymphatischen Leukämie, von welcher sie auch durch den makroskopischen Befund geschieden sind. Hierauf machte auch Kundrat aufmerksam und betonte scharf den Unterschied der Lymphosarkome gegenüber „anderen primären Lymphdrüsentumoren, wie den leukämischen und pseudoleukämischen, die, so gross sie werden können, so dass die vergrösserten Drüsen in Paketen unter Verschmel-

zung ihrer Kapseln zusammengepresst sind, nie ein Übergreifen der Wucherung auf die Nachbarschaft aufweisen, niemals aber auch eine auffallende Abänderung der typischen Drüsenstruktur.“ Ein weiterer Unterschied gegenüber diesen Prozessen liegt in der Ausbreitung des Lymphosarkoms, das, wenn es auch von Region zu Region fortschreitet, doch niemals so allgemein wird wie die Leukämie und Pseudoleukämie, immer auf mehrere Regionen beschränkt bleibt, insbesondere nicht die diffusen Infiltrationen der Leber und Milz und die zahllosen knötchenförmigen Metastasen setzt. Es kann jedoch unter Umständen, worauf gleichfalls bereits Kundrat hingewiesen hat und was von späteren Untersuchern bestätigt wurde, die Lymphosarkomatose von pseudoleukämischen Drüsenschwellungen ihren Ausgang nehmen. In gleicher Weise unterscheidet sich die Lymphosarkomatose auch von den echten autonomen Neubildungen und besonders von dem Sarkom, mit dem es vielfach zusammengeworfen wird. Denn die Lymphosarkome sind nicht „spontan in einzelnen oder multiplen Herden auftretende atypische Gewebsbildungen, die sich metastatisch vervielfältigen können, sondern Gewebsbildungen, aus den Lymphdrüsen, follikularen und adenoiden Gebilden hervorgehend, die regionär auftreten und fortschreiten nach den Wegen der Lymphbahnen“, die sich aber durch den atypischen Bau und noch mehr durch ihr Wachstum (Einbrechen in die Nachbargewebe) von dem lymphatischen Gewebe unterscheiden. Diese Eigenschaften trennen sie also von den hyperplastischen Wucherungen des lymphatischen Apparates, die Art ihrer Entstehung (gleichzeitig aus einer Gruppe von Lymphdrüsen und Lymphfollikeln) und ihre Verbreitung (nicht durch Metastasierung im gewöhnlichen Sinne) trennen sie von den echten Geschwülsten. Freudweilers (1) gegenteilige Behauptung findet in seiner Beobachtung keine hinreichende Stütze.

Die Ätiologie der Lymphosarkomatose ist uns völlig unbekannt, wenngleich bereits verschiedene Umstände zur Erklärung ihrer Entstehung herangezogen wurden. Insbesondere wurde vielfach eine parasitäre Ätiologie für diese Krankheit supponiert und vielen Bakterien, ja auch Protozoen eine ätiologische Rolle beigelegt, doch wurden alle diese Befunde bald widerlegt. Nach Paltauf liegt es nahe, in den bei andauernden Reizungszuständen des lymphatischen Apparates örtlich sich abspielenden Regenerationsprozessen eine nicht zu unterschätzende Gelegenheitsursache für eine geschwulstartige Proliferation zu erblicken. Dieser Zusammenhang ergibt sich namentlich bei manchen Formen der Lymphosarkomatose, so bei dem „mediastinalen Lymphosarkom, welches von den bronchialen und hinteren mediastinalen Drüsen ausgeht, die häufig narbig-schwielig, schiefrig induriert sind, nicht nur infolge tuberkulöser Affektionen, sondern infolge der verschiedenen Reizungszustände,

welche das Atmungsorgan betreffen, die Pneumokoniosen usw.“ In diesem Sinne wäre z. B. die eigenartige, von einer Reihe von Autoren genauer studierte Bergarbeiterkrankheit in Schneeberg heranzuziehen, die nach mehreren Angaben eine Lymphosarkomatose der bronchialen Lymphdrüsen darstellt. Auch Schlagenhauser bringt in neuester Zeit die Häufigkeit des Lymphosarkoms der bronchialen Lymphdrüsen mit der Anthrakose derselben in Zusammenhang. Es ist aber leicht ersichtlich, dass alle diese Momente allein nicht ausreichen, um die Entstehung der Lymphosarkomatose zu erklären, wir sehen uns vielmehr immer gezwungen, wie Paltauf ausführt, „auf eine gewisse Disposition zurückzugreifen. Diese Disposition haben wir uns aber weniger als eine angeborene, denn als eine erworbene vorzustellen; sie ist durch Allgemeinzustände, Ernährungsanomalien, Erschöpfungszustände, Kachexien etc., auch durch gewisse Krankheitsprozesse erzeugt.“ Diese Auffassung Paltaufs dürfte im wesentlichen auch für die übrigen, hier beschriebenen Erkrankungsformen des lymphatischen Apparates zu Recht bestehen. Es handelt sich um „sehr komplexe Krankheitsprozesse, zu deren Entwicklung einfache direkte Krankheitsursachen nicht ausreichen, sondern gemeinhin Allgemeinstörungen des Organismus erst neben den verschiedenen ätiologischen Gelegenheitsmomenten besondere Geltung haben dürften.“ Wir werden daher Paltauf beipflichten, der die Ätiologie der Lymphosarkomatose nicht mit der der autonomen Neubildungen zusammenzieht, sondern den in Rede stehenden Prozess den Vegetationsstörungen Kunderats zuzählt.

III. Anhang.

1. Leukanämie.

Literatur.

1. Hitschmann und Lehdorff, Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 24. Abt. f. innere Med. S. 190.
2. Kórmöczi, Das hämatologische Bild der Lymphämie ohne anatomischen Befund im Anschluss an schwere Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 238.
3. Lazarus, Anämie. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. Bd. VIII. I. Abtlg. S. 164.
4. Leube, Über Leukämie. Deutsche Klinik im Eingang des 20. Jahrh. Bd. III. 1902. Liefg. 42. S. 177.
5. Litten, Über einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von perniziöser Anämie etc. Berl. klin. Wochenschr. 1877. S. 257.
6. Luce, Über Leukanämie. Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 77. S. 215.
7. Pappenheim, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenanschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 171.
8. Derselbe, Betrachtungen über Leukämie, I. c.

9. Waldstein, Ein Fall von progressiver Anämie und darauffolgender Leukocytämie etc. Virch. Arch. Bd. 91. S. 12.
10. Weber, J. Parkes*), A case of leukanaemia with great hyperplasia etc. Lancet 1904. 28. V. und Brit. med. Journ. 1904. pag. 2228.
11. Zeri*), Über Leukämie bei einem Malariakranken. Rif. med. 1904. Nr. 34.

Eine Reihe von Fällen, welche von einzelnen Autoren als Kombinationen oder Übergangs- und Mischformen von Leukämie und perniziöser Anämie gedeutet wurden, wurde in neuester Zeit durch Leube (4) unter der Bezeichnung Leukanämie zusammengefasst. Leube versteht darunter Erkrankungen, bei welchen das Blutbild „bedeutende Veränderungen sowohl an den Leukocyten als auch an den Erythrocyten, wie wir sie einerseits bei der Leukämie, andererseits bei der perniziösen Anämie zu sehen gewohnt sind“, zeigt. Solche Fälle wären die von Litten, Waldstein, Kőrmőczi, Leube, Hitschmann und Lehdorff, Luce beschriebenen.

Den Fall von Litten (5), der ein Übergang von perniziöser Anämie in Leukämie sein sollte, lassen Lazarus und Luce nicht als solchen gelten, weil der Nachweis der perniziösen Anämie aus dem mitgeteilten Blutbefund (entsprechend dem damaligen Stande der Hämatologie) nicht erbracht erscheint. Lazarus (3) glaubt, dass es sich von vornherein um eine Leukämie gehandelt hat und auch Luce (3) vertritt die Anschauung, dass in diesem Falle eine gemischtzellige Leukämie vorliegen habe, deren aleukämisches Vorstadium sich durch eine einfache Anämie signalisierte.

Auch in dem Falle Waldsteins (9) (Chlorom) liess der Blutbefund an einen Übergang perniziöser Anämie in Leukämie denken, doch ist diese Annahme vollständig unerwiesen, da der mitgeteilte Blutbefund keineswegs die perniziöse Anämie erweist. Überdies spricht sich bereits Waldstein selbst dahin aus, dass sein Fall von der Anämie und Leukämie vollkommen getrennt werden müsse, vielmehr für sich allein zu betrachten sei.

Im Falle Kőrmőczis (2) ergab die Blutuntersuchung zunächst folgenden Befund: Hämoglobin 30 %, 2 000 000 rote Blutkörperchen, 6000 weisse Blutkörperchen, darunter vorwiegend polymorphkernige Leukocyten. Unter den roten Blutkörperchen fanden sich viele Poikilocyten, Mikro- und Makrocyten und Megaloblasten. Drei Tage vor dem Tode fand sich eine beträchtliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen: 1 600 000 rote, 107 000 weisse Blutkörperchen, unter diesen 5 % polymorphkernige und 95 % mononukleäre Leukocyten, und zwar Zwerg- und Riesenlymphocyten je 10 %, normale Lymphocyten 15 %, Zellen

*) Im Text nicht mehr berücksichtigt.

mit 8–10 μ Durchmesser 65 %. Die Sektion ergab schwerste Anämie, atrophische Lymphdrüsen, fettige Degeneration des Herzmuskels, Hautblutungen, rotes Knochenmark.

Im Falle Leubes ergab die Blutuntersuchung 256 000 rote Blutkörperchen, 10 600 Leukocyten. Die Erythrocyten waren ungleich gross, es fanden sich auch Megalocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen, und zwar 76 Normoblasten und 152 Megaloblasten im cmm. Unter den Leukocyten fanden sich 40,2 % Lymphocyten (35,3 % grosse, 4,9 % kleine), 44,1 % polymorphkernige Leukocyten, 13,6 % Myelocyten (13 % neutrophile, 0,6 % eosinophile), 2,1 % grosse mononukleäre Leukocyten. Die Obduktion ergab eine enorme Anämie des ganzen Körpers, rotes Knochenmark, geringe Vergrösserung der Milz, keine Lymphdrüsen-schwellung.

Im Falle Hitschmanns und Lehndorffs (1) bestand eine im Verlaufe von drei Wochen rasch zunehmende Verminderung der roten Blutkörperchen (von 2 100 000 auf 724 000), eine mässige Vermehrung der Leukocyten (10 500 auf 35 000); die roten Blutkörperchen zeigten auffallende Poikilocytose, es fanden sich sehr reichlich Normo- und Megaloblasten; unter den weissen Blutkörperchen waren vorwiegend die einkernigen Leukocyten vermehrt und zwar überwiegend die grossen mononukleären ungranulierten Formen, die von 45,9 % auf 76,6 % anstiegen. Die Obduktion ergab mässige Lymphdrüsen- und Milzvergrösserung und rotes Knochenmark.

Ähnlich verhält sich der Fall Lucas. Nach einer akuten Infektionskrankheit trat zuerst Oligochromämie, sodann eine Vermehrung der grossen einkernigen ungranulierten Leukocyten und Verminderung der roten Blutkörperchen auf. Diese Veränderungen wurden immer schwerer, es war eine starke Poikilocytose bemerkbar, zugleich fanden sich zahlreiche Normo- und Megaloblasten, schliesslich ergab die Blutuntersuchung 20–30 % Hämoglobin, 1 152 000 rote Blutkörperchen, 59 600 weisse Blutkörperchen (48,6 % polymorphkernige, 48,3 % grosse einkernige, ungranulierte Leukocyten, 2,7 % Lymphocyten, 0,4 % polymorphkernige eosinophile Leukocyten). Die Sektion ergab ein walnussgrosses Drüsenpaket unter dem rechten Kieferwinkel, einen Milztumor (13 \times 22 \times 10) und rotes Knochenmark. Ausstrichpräparate aus der Milz, dem Knochenmark und den vergrösserten Lymphdrüsen zeigten fast nur einkernige, ungranulierte Leukocyten.

Nach den vorliegenden Befunden könnten diese Fälle vielleicht der früher beschriebenen Leukosarkomatose, beziehungsweise Chloroleukosarkomatose (Waldstein) mit vorwiegender Beteiligung des Knochenmarkes zuzuzählen sein. Das Blutbild weicht aber von den übrigen

analogen Fällen vornehmlich nach der Richtung ab, dass die Anämie ganz exzessive Grade erreicht und die starke Poikilocytose sowie das Auftreten von Megaloblasten an eine perniziöse Anämie erinnern.

Nach Leube handelt es sich in seinem Falle von Leukanämie „um eine schwere, vielleicht infektiöse Alteration des Formationsprozesses der Blutzellen im Knochenmarke, die sich gleichmässig auf rote und weisse Blutkörperchen bezog und zur Folge hatte, dass beide in unfertigem Zustande verblieben, die weissen sogar nicht mehr granuliert wurden und dass diese Reduktion der Knochenmarkfunktion in wenigen Tagen zur völligen Vernichtung der Blutbildung und damit zur Aufhebung der Lebensfähigkeit des Organismus führte.“ „im Gegensatz dazu müssen wir annehmen, dass bei der Leukämie die Wirkung einer spezifischen Noxe sich wesentlich auf die farblosen Blutkörperchen konzentriert.“

Eine vollkommen gleiche Anschauung vertreten Hitschmann und Lehdorff für ihren Fall, indem sie annehmen, dass es ein und dasselbe schädliche, bisher unbekannte Agens ist, welches die zellbildende Funktion der blutbildenden Organe derart hemmt, dass von beiden Typen unreife Formen — Megaloblasten und sogenannte „grosse Lymphocyten“ — gebildet und in das Blut ausgeschwemmt werden.“

Eingehend beschäftigt sich Luce mit vorliegender Frage, und weist darauf hin, dass in seinem Falle das Blutbild die Zeichen der perniziösen Anämie neben denen der lymphatischen Leukämie darbot. Er ist aber geneigt, die Leukanämie in die Gruppe der leukämischen Knochenmarkserkrankungen einzureihen und die Anämie als eine symptomatisch maligne aufzufassen. Die perniziöse Anämie der Leukanämischen unterscheidet sich, wie Luce mit Recht hervorhebt, nur quantitativ von jenen Anämien, die wir als konstantes Begleitsymptom bei den verschiedenen Leukämieformen antreffen. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen der perniziösen Anämie der Leukanämischen und der Biermerischen Anämie liegt in dem Umstand, dass sich bei der letzteren eine Siderose der Leber findet, die bei ersterer fehlt. Es findet also bei der Leukanämie kein gesteigerter Zerfall der roten Blutkörperchen statt, die perniziöse Anämie bei der Leukanämie ist demnach myelogenen und nicht hämatogenen Ursprungs. Es gebührt daher nach Luce der Leukanämie unter den Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates keine Sonderstellung, sie ist nur ein hämatologisches Symptom. Es besteht zwischen der leukämischen und der leukanämischen Knochenmarksreaktion kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied.

Wir möchten uns diesen Ausführungen Luces vollkommen anschliessen und hier daran erinnern, dass einigermassen ähnliche Blut-

bilder auch unter der Einwirkung gewisser Gifte zustande kommen. Wir halten daher die Aufstellung einer besonderen Krankheitsform unter dem Namen Leukanämie, beziehungsweise die Annahme von Kombinations- oder Übergangsformen zwischen perniziöser Anämie und Leukämie nicht für gerechtfertigt. Die Aufstellung eines derartigen Krankheitsbildes gründet sich lediglich auf das Hervortreten des anämischen Befundes in dem leukämischen Blutbild. Eine konsequente Durchführung dieses Standpunktes würde dazu führen, Fälle aus den verschiedenen im vorstehenden geschilderten Krankheitsformen des lymphatischen Apparates, wenn sie mit hochgradiger Anämie einhergehen, unter dieser gemeinschaftlichen Bezeichnung zusammenzufassen. Dabei ist ja das Blutbild der sogenannten echten perniziösen Anämie, soweit wir derzeit überhaupt in der Lage sind, dieselbe als ein scharf umschriebenes Krankheitsbild aufzufassen, keineswegs so wohl charakterisiert, wie vielfach angenommen wird. In diesem Sinne spricht sich auch neuerdings Pappenheim (7, 8) aus: „Die Biermersche Anämie ist also nicht prinzipiell, sondern eigentlich nur graduell von der einfachen Anämie unterschieden durch die Stärke des regenerativen Reizes, beziehungsweise das Reaktionsvermögen, d. i. die Disposition des vom Reize getroffenen Knochenmarkes“. Insbesondere haben ja zahlreiche Untersuchungen der neueren Zeit gezeigt, dass Megaloblasten bei verschiedenen Anämien auftreten können, dass ferner in Fällen, die wir nach dem klinischen Verlaufe und nach dem Obduktionsbefunde als perniziöse Anämie bezeichnen müssen, Megaloblasten im strömenden Blute fehlen können, und dass das Blutbild bisweilen nur durch die hochgradige Abnahme der roten Blutkörperchen und starke Poikilocytose charakterisiert ist. Gerade diese Veränderung finden wir aber gar nicht so selten bei den verschiedenen im vorstehenden beschriebenen Krankheitsformen. Andererseits weisen ja die Fälle von perniziöser Anämie einen ziemlich charakteristischen Obduktionsbefund auf und dieser wurde, wie die vorliegende Literatur zeigt, bisher bei den angeblichen Übergangsformen perniziöser Anämie in Leukämie nicht erhoben; insbesondere weist Luce mit Recht auf das Fehlen der Siderose der Leber hin. Man ist daher nach dem bisher vorliegenden Materiale lediglich berechtigt, bei den in Rede stehenden Fällen von atypischen Wucherungen des lymphatischen Apparates, beziehungsweise Leukämien von einer starken Anämie zu sprechen, wie sie in geringerem Grade stets bei dem betreffenden Krankheitsbild beobachtet wird, nicht aber eine Kombination mit perniziöser Anämie anzunehmen, wogegen sich auch Pappenheim ausspricht. Es ist daher auch die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes „Leukanämie“ nicht empfehlenswert.

2. Anaemia pseudoleucaemica infantum.

Literatur.

1. Baginsky, Fünf Fälle pseudoleukämischer Erkrankung. Arch. für Kinderheilk. Bd. 13. S. 304.
2. Cabot, l. c.
3. Cozzolino, Sul reperto del sangue in un caso di anemia pseudoleucemica infantum. Policlinico. 1903.
4. Felsenthal, Hämatologische Mitteilungen. Arch. für Kinderheilk. Bd. 15. S. 78.
5. Fischl, Über Anaemia infantum pseudoleucaemica. Prager med. Wochenschr. 1894. S. 8.
6. Fowler, Splenic anaemia of infancy (Pseudoleucaemia, anaemia). Brit. med. journ. 1902. Sept.
- 6a. Goldreich*), Ein Fall von Anaemia pseudoleucaemica infantum. Mitteilungen der Gesellsch. f. inn. Med. in Wien. 4. Jahrg. S. 16.
7. Grawitz, l. c.
8. Jaksch, Über Leukämie und Leukocytose im Kindesalter. Wien. klin. Wochenschr. 1889. S. 435.
9. Derselbe, Über Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Blutes. Prager med. Wochenschr. 1890. S. 404.
10. Lehdorff, Über „Anaemia pseudoleucaemica infantum“. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 60. S. 194.
11. Limbeck, l. c.
12. Luzet, L'anémie infantile pseudo-leucémique. Arch. génér. de méd. 1891. pag. 579.
13. Paltauf, l. c.
- 13a. Riviere, The anaemias of infancy. The Lancet. 21. XI. 1903.
14. Rolleston und Latham, A case of lymphadenoma involving the stomach etc. Lancet. 1898. pag. 1313.
15. Scott, A case of chronic lymphatic leukaemia in an infant. Amer. journ. of the med. sciences. 1902.

v. Jaksch wählte diese Bezeichnung für „ein Krankheitsbild, dessen klinischer Verlauf dem Bilde der Leukämie entspricht: man findet hochgradige Schwellung der Milz, der Leber, der Drüsen, dauernd sehr beträchtliche Leukocytose (Verhältnis der Weissen zu den Roten 1:10, 1:17, 1:12), trotzdem ergibt der Sektionsbefund keine Leukämie.“ Einer seiner Fälle betrifft ein 11 Monate altes Kind. Der Blutbefund ergab „eine enorme Verminderung der roten Blutzellen, enorme Blässe derselben, etwas Poikilocytose, Vermehrung der weissen Blutzellen und zwar grosszellige und kleinzellige Leukocyten, darunter solche, die aus dichtgedrängten, stark lichtbrechenden Körnchen bestehen, ferner solche, die einen deutlichen Kontur zeigen und im Inneren polarständig mit Klumpen dichtgedrängter, stark lichtbrechender Kügelchen erfüllt sind, ferner Exemplare von weissen Blutzellen, die vollständig homogen erscheinen und solche, die mit 2—3 der oben beschriebenen klumpigen Massen erfüllt sind.“ Der Hämoglobingehalt betrug 15% Fleischl, Zahl der roten Blutkörperchen 820 000, Zahl der weissen 54 660; W:R = 1:15. Die

*) Im Text nicht mehr berücksichtigt.

Obduktionsdiagnose lautete: Anaemia gravis. Tumor lienis chronicus. Degeneratio adipos. cord. Oedema pulmon. chronic. Die mesenterialen Drüsen waren vergrößert, hart anzufühlen, ihr Gewebe blass, hart und zähe.“ Die histologische Untersuchung der Leber, Milz, Niere und des Herzens ergab „das Fehlen jedes leukämischen Blutbefundes“.

In einem zweiten Falle, der in Heilung ausging, handelte es sich um ein 19 Monate altes Kind, bei dem ein Milztumor bestand, die Leber nicht vergrößert war, sämtliche Lymphdrüsen eine leichte Vergrößerung aufwiesen. Die Blutuntersuchung ergab 1380000 rote und 114150 weisse Blutkörperchen, Verhältnis 1:12. Dieser Blutbefund besserte sich im Laufe der Beobachtung ziemlich rasch und kehrte schliesslich zur Norm zurück.

Der Blutbefund der Anaemia pseudoleucaemica infantum ist nach Jaksch charakterisiert durch Oligocytämie, Oligochromämie und beträchtliche andauernde Leukocytose. Durch die letztere unterscheidet er sich von der bei anderen Krankheitsprozessen, z. B. bei schwerer Rachitis auftretenden Anämie, mit der Leukämie hat er die progressive Zunahme der Leukocyten gemeinsam, unterscheidet sich aber nach Jaksch von dem Blutbefund der letzteren dadurch, dass eosinophile Zellen fast vollkommen fehlen oder nur in geringer Menge vorhanden sind und dass die Abnahme der Zahl der zelligen Elemente und des Hämoglobingehaltes bei der Leukämie niemals so bedeutend ist. Ausserdem kommt gegenüber der Leukämie die geringe Schwellung der Leber gegenüber der enormen Vergrößerung der Milz bei der Anaemia pseudoleucaemica in Betracht.

Mehrere Autoren widmeten diesem von Jaksch aufgestellten Krankheitsbild besondere Aufmerksamkeit. So beschrieb Luzet (12) zwei Fälle und legte hierbei besonderes Gewicht auf das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen mit verschiedenen gestalteten, teilweise in Karyokinese begriffenen Kernen im strömenden Blute; die gleiche Angabe machten auch Alt und Weiss; Luzet neigt sich der Annahme zu, dass zwischen der echten myelogenen Leukämie und der Anaemia pseudoleucaemica infantum sehr nahe Beziehungen bestehen. Auch die meisten anderen Untersucher, die sich mit diesem Krankheitsprozesse beschäftigten, lehnen die Auffassung desselben als einer besonderen Krankheitsform des lymphatischen Apparates ab. So konnte Baginsky (1) sich nicht von der Vorstellung frei machen, dass in diesen Fällen ein Konnex zwischen der pseudoleukämischen Affektion und der Rachitis bestehe, Felsenthal (4) hielt den Blutbefund dieser Fälle nicht für charakteristisch, Fischl (5) glaubte, dass die Anaemia pseudoleucaemica infantum ein Folgezustand schwerer Allgemeinerkrankungen sei und dass man sie als selbständige Anämie streichen könne, während Cabot (2) ihr eine Zwischenstellung zwischen Leukämie und perniziöser Anämie an-

wies. Rolleston und Latham (14) schliessen sich dieser Auffassung Cabots an und weisen auf den ungenügenden Blutbefund in der Mehrzahl dieser Fälle hin. Sie nehmen in Anlehnung an Limbeck (11) an, dass diese Fälle verschiedenen Krankheitsprozessen (perniziöse Anämie, sekundäre Anämie, Hodgkinsche Krankheit, lymphatische Leukämie und möglicherweise auch myelogene Leukämie) angehören. Auch Pinkus erwähnt, dass dieses Krankheitsbild von der Leukämie und anderen anämischen Zuständen des Kindesalters nicht scharf geschieden ist. In gleicher Weise hält Grawitz (7) bezüglich der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* es „nach den bisherigen Mitteilungen nicht geboten, diese Zustände als selbständige Krankheitsbilder aufzufassen, sondern sie sind wohl am richtigsten als symptomatische Erscheinungen bei verschiedenen Grundkrankheiten anzusehen, welche anämisierend zu wirken vermögen und die starke Leukocytose im Verein mit den kernhaltigen Erythrocyten deutet darauf hin, dass eine lebhaft Reizung des Knochenmarkes vorhanden ist, das ja schon physiologisch im Kindesalter eine übernormale Ausfuhr von Leukocyten in die Zirkulation unterhält.“

Ebenso wie Paltauf steht er auf dem Standpunkt, dass die *Anaemia pseudoleucaemica infantum* aus der Gruppe der hier abgehandelten Erkrankungsformen auszuscheiden ist.

Auch Riviere (13a) hält diesen Prozess nicht für eine selbständige Bluterkrankung.

In jüngster Zeit widmete Lehdorff (10) demselben auf Grund einer eigenen Beobachtung eine eingehende Darstellung. Sein Fall betrifft ein 18 Monate altes Kind, das seit Geburt sehr blass war; seit dem ersten Lebensmonate zeigte es eine zunehmende Abmagerung und Appetitlosigkeit, zuweilen auch leichte Obstipation. Der Blutbefund ergab eine hochgradige Oligochromämie (bis zu 10% Fleisch), starke Poikilocytose, Polychromatophilie und körnige Degeneration der roten Blutkörperchen, Unmassen von kernhaltigen roten Blutkörperchen, ihre Zahl war bisweilen der der weissen Blutkörperchen gleich, und zwar fanden sich sowohl Normo- als Megaloblasten, erstere ungefähr 5–8mal so zahlreich wie letztere. Dabei bestanden allerlei Verschiedenheiten im Protoplasma und Kern dieser Zellen; viele von ihnen enthielten auch Karyokinesen; in jedem Präparat fanden sich einige Gigantoblasten. Der Färbeindex betrug anfangs $\frac{3}{4}$ –1, später nur $\frac{1}{2}$. Die Zahl der roten Blutkörperchen schwankte zwischen 1040000 und 1600000, die der weissen Blutkörperchen zwischen 15600 und 40000; ungefähr die Hälfte derselben waren polymorphkernige Leukocyten, an welchen an einigen Tagen das vollständige oder teilweise Fehlen der Granula zu konstatieren war; die Zahl der Leukocyten (grosse und kleine) schwankte zwischen 17,6 und 40,1%, stets waren die grossen mononukleären Leukocyten

und die Übergangszellen bedeutend vermehrt; eine Zunahme der eosinophilen Leukocyten bestand nicht, Mastzellen fanden sich nur vereinzelt, reichlicher Myelocyten, einmal bis zu 12%, bisweilen auch Zellen, die ganz wie Myelocyten aussahen, aber keine Granula enthielten. Bei der Obduktion fanden sich leichte Lymphdrüsenschwellungen, Vergrößerung der Leber, Milztumor und rotes Knochenmark.

Lehndorff glaubt, dass das klinische Bild dieses Falles im Vereine mit dem Blutbefund ein ziemlich scharfes Symptomenbild ergibt. Auch er nimmt in Übereinstimmung mit Luzet einen sehr nahen Zusammenhang zwischen der Anaemia pseudoleucaemica infantum und der myelogenen Leukämie an. Seiner Meinung nach „besteht sogar die Wahrscheinlichkeit, dass die Jacksische Anaemia pseudoleucaemica infantum nichts anderes ist, als der Typus der Myelocytenleukämie, deren Klinik und pathologische Anatomie für das Säuglingsalter durch anatomische Eigentümlichkeiten, vielleicht auch durch begleitende Krankheiten dieser Altersperiode (Lues, Rachitis) modifiziert erscheint.“ Allerdings kommt er ebenfalls zu dem Schlusse, dass bisher unter dem Namen Anaemia pseudoleucaemica infantum „die verschiedenartigsten und sicher nicht zusammengehörigen Krankheitsbilder beschrieben worden sind, teils einfach sekundäre Anämien der Säuglinge im Gefolge von Lues, Rachitis, Tuberkulose, teils sogar echte Lymphome“, doch lässt sich seiner Meinung nach aus diesem Sammelbegriff „ein wohl charakterisiertes Krankheitsbild isolieren, das mit grosser Wahrscheinlichkeit die Säuglingsleukämie darstellt“.

Weitere klinische und anatomisch-histologische Untersuchungen werden die Entscheidung dieser Frage zu erbringen haben.

3. Anaemia splenica.

Literatur.

1. Osler, On splenic anaemia. Americ. journ. of the med. sciences. 1902.
2. Paltauf, l. c.
3. Strümpell, Ein Fall von Anaemia splenica. Arch. der Heilkunde. Bd. 17. 1876. S. 547.
4. Zypkin, Beitrag zur Lehre von der Anaemia splenica. Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 264.

Strümpell (3) wählte diesen von Griesinger eingeführten Namen für ein Krankheitsbild, das durch eine schwere Anämie und einen Milztumor charakterisiert ist und seiner Auffassung nach eine perniziöse Anämie mit auffallender Milzvergrößerung darstellt; nach Strümpell liegt jedoch kein Grund vor, diese Fälle prinzipiell von der perniziösen Anämie ohne Milzschwellung zu trennen, sie stellen vielmehr nur eine

nannten Fällen niemals die Grenze der Drüsenkapsel und verursachen keine ernsthaftere allgemeine Gesundheitsstörung. Von der Leukämie ist diese Krankheit nach K ü m m e l durch den Blutbefund unterschieden, gegenüber der Pseudoleukämie und der Lymphosarkomatose grenzt sie sich durch den Mangel einer Schwellung der regionären und entfernten Lymphdrüsen ab. Interkurrente fieberhafte Erkrankungen brachten in einzelnen Fällen die Tumoren rasch, wenn auch nicht dauernd zum Verschwinden. K ü m m e l trennt daher diesen Prozess von der Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose und hält ihn für eine wohl charakterisierte Erkrankung, für die er einen besonderen Namen (Achromocytose) in Vorschlag bringt.

Von den einzelnen Autoren, die über das geschilderte Krankheitsbild berichteten, wurde der demselben zugrunde liegende Prozess in verschiedener Weise gedeutet. Haeckel (3) schliesst sich ganz der Auffassung v. Mikulicz' an, Hirsch (4) glaubt, dass es sich in diesen Fällen um einen chronisch indurierenden Prozess handle, der etwa einer Lebercirrhose zu vergleichen wäre. Tietze (9) schliesst das Lymphosarkom aus und hält den Prozess für eine Krankheit sui generis, die als chronisch infektiöse Erkrankung aufzufassen ist. Goldzieher (2) deutet in seinem Falle die Geschwülste als syphilitisches Granulationsgewebe. Wallenfang (10) rechnet die Fälle zu den „pseudoleukämischen Geschwülsten“, wobei er allerdings zugibt, dass sein Fall sich mehr dem Lymphosarkom nähere, doch will er zwischen diesen Erkrankungen keine scharfe Grenze ziehen; auch Hochheims (5) Beobachtung scheint dem Lymphosarkom nahezustehen.

Die bisher vorliegenden Mitteilungen gestatten noch kein abschliessendes Urteil über die Stellung dieses Krankheitsbildes; es muss einstweilen dahingestellt bleiben, ob die mitgeteilten Fälle eine einheitliche Erkrankung darstellen. Jedenfalls sind sie den lokalen Erkrankungen der Speicheldrüsen, nicht aber den Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates zuzuzählen.

5. Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates.

Literatur.

1. Aschoff, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 7. Tagung zu Berlin. 1904. S. 129.
2. Benda, Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 7. Tagg. in Berlin. 1904. S. 123.
3. Chiari, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 7. Tagg. in Berlin. 1904. S. 128.

- 3a. Falkenheim*), Pseudoleukämie und Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1904.
4. Ferrari und Cominotti, Zur Kenntnis der eigenartigen, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose. Wien. klin. Rundschau. 1900. S. 1035.
5. Hitschmann und Stross, Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 21.
6. Longcope, On the patholog. histology of Hodgkins disease. Bull. of the Ayer clinical Laborat. of the Pennsylv. hospital. 1903. Okt.
7. Löwenbach, Beitrag zur Histologie der gummösen Lymphome. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. 48. H. 1.
8. Reed, On the pathological changes in Hodgkins disease with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hospital Reports. Bd. X. pag. 133.
9. Schur, Zur Symptomatologie der „unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose“. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 5.
10. Sternberg, Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. für Heilkunde. Bd. 19. 1898. S. 21.
- 10a. Warnecke*), Über die Hodgkinsche Krankheit. Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 14. S. 275.
11. Yamasaki, Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankheit und ihres Überganges in Sarkom. Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. Abteilg. f. pathol. Anat. H. 3.
12. Zuppinger, Über die eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 59. S. 808.

Einleitung.

Unter dieser Bezeichnung fassten wir eine Reihe von Fällen zusammen, die klinisch oft vollkommen eine Pseudoleukämie vortäuschen, sich aber in ihrem anatomischen und namentlich in ihrem histologischen Befunde wesentlich von dieser unterscheiden. Mehrere seither publizierte Fälle zeigen, dass es sich hier tatsächlich um eine besondere Krankheitsgruppe handelt, welche durch einen ganz bestimmten anatomisch-histologischen Befund charakterisiert ist, mithin eine Sonderstellung gegenüber klinisch ähnlich verlaufenden Krankheitsbildern einnimmt.

Pathologische Anatomie.

Die Lymphdrüsen sind im allgemeinen durchwegs mehr oder minder stark vergrössert, meist gegeneinander abgrenzbar, bisweilen aber konfluieren sie zu grösseren Paketen oder Geschwülsten. Sie sind gewöhnlich mässig derb, vereinzelt allerdings auch ziemlich weich und können dann Fluktuation vortäuschen. Am Durchschnitt sind sie teils markig, grau-rötlich oder mehr weiss, feuchtglänzend, fischfleischähnlich und enthalten zahlreiche kleinere und grössere, ganz unregelmässig begrenzte, trockene, gelbliche, wie verkäst aussehende Einschlüsse.

*) Im Text nicht mehr berücksichtigt.

Die Milz ist mehr oder minder stark, oft sehr bedeutend vergrössert, mässig derb; ihre Kapsel zart oder mit kleineren und grösseren, weissen, derben, knorpelähnlichen Einlagerungen, die oft grosse Plaques bilden, bezeichnet. Auf dem Durchschnitt erscheint sie eigentümlich graurot marmoriert und gefleckt, indem sie allenthalben durchsetzt ist von erbsen-, linsen-, oder haselnussgrossen, oft sogar grösseren Knoten, die bisweilen untereinander konfluieren und ziemlich derb sind. Dieselben erscheinen im allgemeinen grauweiss gefärbt und enthalten in ihrem Zentrum einen unregelmässig begrenzten, gelblichen, trockenen, wie käsigen Herd, oft sind sie in ihrer ganzen Ausdehnung ebenso beschaffen. Nicht selten enthält die Milz verschieden grosse, keilförmige, weisse oder weissgelbliche Infarkte.

Die Leber ist meist gleichfalls vergrössert, plumprandig, zeigt häufig an der Oberfläche kleine, weisse oder weissgelbliche, bisweilen flach protuberierende Knötchen oder grauweisse Streifen. Ebensolche Knötchen und Streifen finden sich allenthalben im Leberparenchym.

In den Nieren finden sich häufig an der Oberfläche und am Durchschnitt unscharf begrenzte, grauweisse oder graugelbliche Fleckchen und Streifen.

Das lymphatische Gewebe der Schleimhäute ist im allgemeinen nicht wesentlich mitbeteiligt, in einzelnen Fällen aber gleichfalls verändert, so im Falle Ferraris und Cominottis (4) in der Trachea und Bronchialschleimhaut; desgleichen finden sich in den bisher bekannten Fällen keine spezifischen Veränderungen der Haut. In dem erwähnten Falle Ferraris fanden sich Knötchen im Musculus ileopsoas.

Das Knochenmark ist im allgemeinen mehr oder weniger diffus gerötet, blass graurot oder etwas dunkler und enthält meist zahlreiche, unscharf umschriebene, kleinere und grössere grauweisse oder graugelbliche Einlagerungen.

Neben diesen Veränderungen finden sich in zahlreichen Fällen in einzelnen Organen, so namentlich in der Lunge, bisweilen auch im Darm oder im Gehirn typische tuberkulöse Veränderungen, ferner in einzelnen Fällen auch eine ausgesprochene Amyloidose der Leber, Milz und Nieren.

Pathologische Histologie und Blutbefund.

Die Milz ist durchsetzt von mehr oder weniger zahlreichen, kleineren und grösseren, unregelmässig begrenzten, nekrobiotischen, noch undeutlich eine Struktur erkennen lassenden oder vollständig verkästen Herden, die entweder unmittelbar in das umliegende Gewebe übergehen oder von demselben durch eine Zone kernarmen, fibrösen Gewebes getrennt

sind. In der Umgebung dieser nekrobiotischen oder käsigen Herde finden sich häufig typische Langhanssche Riesenzellen. Ausserdem finden sich meist in der Milz verstreut ziemlich zahlreiche miliare Knötchen, die den typischen Aufbau eines Epitheloidtuberkels aufweisen und Langhanssche Riesenzellen enthalten, bisweilen schon im Zentrum kernlos sind. Das Milzgewebe ist im übrigen verschieden zellreich und enthält ziemlich reichlich grosse, protoplasmareiche Zellen mit einem grossen, im allgemeinen intensiv färbbaren, runden, ovalen oder gelappten Kern, der mehrere Kernkörperchen einschliesst. Nicht selten sind diese Zellen auch mehrkernig und erreichen eine solche Grösse, dass sie Riesenzellen darstellen. Sie liegen teils einzeln zwischen den lymphatischen Elementen der Milz, teils in kleineren Nestern beisammen, setzen aber niemals gleichmässig das Milzgewebe oder auch nur grössere Anteile desselben zusammen. Das Stroma der Milz ist oft zart, meist aber in verschiedenem Grade verbreitert und vermehrt, derber und zeigt häufig einen Zusammenhang mit den beschriebenen grossen Zellen; Übergänge zwischen diesen und den Langhansschen Riesenzellen lassen sich nicht nachweisen. Die Bluträume der Milz sind oft deutlich erweitert und enthalten teils grosse ovale Zellen mit blass tingiertem Kerne, teils grosse Zellen mit mannigfach gestaltetem und intensiv färbbarem Kerne, welche den eben beschriebenen grossen Zellen vollständig gleichen und alle Übergänge zu den Endothelzellen erkennen lassen. In einzelnen Fällen ist die Milz in grösserer oder geringerer Ausdehnung sehr zellarm, fibrös; häufig wechseln solche Anteile mit zellreichen Partien.

Die grösseren, bereits makroskopisch sichtbaren nekrobiotischen Herde zeigen stellenweise neben Kernfragmenten noch hie und da grosse Zellen der eben besprochenen Art und werden von einem teilweise mehr bindegewebigen, teils zellreicheren, gefässarmen Granulationsgewebe umgeben. In der Mehrzahl der bisher bekannten Fälle finden sich in der Milz Tuberkelbazillen, bisweilen ziemlich reichlich, oft aber nur in äusserst geringer Zahl. Diese liegen vorwiegend in den beschriebenen Tuberkelknötchen, zum Teil aber in jenen Nestern, die von den grossen Zellen mit grossem, dunklem Kerne gebildet werden. In einzelnen Fällen findet sich neben den geschilderten Veränderungen der typische Befund einer ausgebreiteten Amyloidose.

Die Lymphdrüsen ergeben verschiedene histologische Bilder. Ihre Struktur ist (namentlich in den grösseren Drüsen) undeutlich oder ganz verwischt. Zum Teil enthalten sie und zwar meist in ihrer Peripherie noch Reste lymphatischen Gewebes in verschiedener Menge. In den übrigen Anteilen (Taf. IX, Fig. 23 u. Taf. X, Fig. 24) sind sie umgewandelt in ein stellenweise zellarmes, lockeres oder derbes, fibröses, stellenweise zellreicheres Gewebe, in dem sich Spindelzellen, vereinzelte Lymphocyten und Leuko-

die Diagnose des Krankheitsprozesses Gewicht legen möchte. Im **Falle** Schurs (9) betrug die Zahl der Leukocyten 60000, darunter fanden sich 91 % polymorphkernige Leukocyten und Übergangsformen, 5 % Lymphocyten; im Falle Hitschmanns und Stross (9) wurden 42000 weisse Blutkörperchen gezählt, darunter 92 % polymorphkernige Leukocyten, 4 % Übergangsformen und grosse mononukleäre Leukocyten und 2 % Lymphocyten.

Histogenese und Ätiologie.

Dem histologischen Befunde zufolge handelt es sich in diesen Fällen nicht um eine Hyperplasie des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates, vielmehr beruht die Vergrösserung desselben auf der Entwicklung eines Gewebes, das durch jene eigenartigen grossen Zellen mit den verschiedengestaltigen, intensiv färbbaren Kernen charakterisiert ist. Dies würde die Vermutung entstehen lassen können, dass es sich in diesen Fällen um echte Geschwülste, um eine multiple Sarkombildung handle, doch widerspricht dieser Annahme die strenge Begrenzung der Drüsen, die Beschaffenheit der Gefässe, das Verhalten der Grundsubstanz und das Verhältnis dieser zu den Zellen, ferner der Wechsel zwischen zellreichen und zellarmen Partien innerhalb eines und desselben Schnittes, sowie der Umstand, dass jene eigenartigen, grossen Zellen nur herdweise, mehr weniger vermengt mit anderen Gewebs-elementen auftreten und nie allein das Gewebe bilden. Dieses ist viel mehr aus verschiedenen Zellen zusammengesetzt, ein Umstand, der ebenso wie die fast als Organisation zu bezeichnende Weiterbildung des Gewebes, die einer Sklerosierung eines Granulationsgewebes entspricht, ebenfalls die Annahme einer echten Geschwulstbildung zurückweisen lässt.

Die genaue histologische Untersuchung dieser Zellen und ihrer Beziehungen zu den Endothelzellen der Lymph- und Blutgefässe sowie der Erwägung des gesamten übrigen histologischen Befundes führten uns vielmehr zu dem Schlusse, dass der in diesen Fällen zu erhebende anatomisch-histologische Befund der Ausdruck eines in dem lymphatischen Apparate sich abspielenden Entzündungsprozesses ist und hierauf auch das Auftreten jener eigenartigen grossen Zellen zurückzuführen ist; es liegt in diesen Fällen ein eigenartiges Granulationsgewebe vor. Der Beginn dieses Entzündungsprozesses setzt in den Lymphwegen der Lymphdrüsen und in den Gefässen der Milzpulpa ein und ist hier noch deutlich als solcher erkennbar (vgl. Schüppels „Katarrh der Lymphdrüsen“), während er bei längerem Bestehen zur Entwicklung einer Art von Granulationsgewebe führt, das kleinere und grössere Herde bildet und bei Verlegung der Blutgefässe anämische Nekrosen, oft auch typische Verkäsungen aufweist. Der gleichzeitige Befund typischer tuber-

kulöser Veränderungen in den in der beschriebenen Weise veränderten Organen, der in der grösseren Zahl der Fälle erhoben werden konnte, sowie der Nachweis von Tuberkelbazillen sowohl in den typisch tuberkulösen als in den in der angegebenen Weise veränderten Partien des lymphatischen Apparates, die an und für sich gewiss nicht dem Bilde der Tuberkulose entsprechen, veranlassten uns zu der Annahme, dass dieser eigentümliche chronische entzündliche Prozess wahrscheinlich durch das tuberkulöse Virus hervorgerufen wird. Wenn auch in einer Anzahl von einschlägigen Fällen der Nachweis von Tuberkelbazillen nicht erbracht werden konnte, so berechtigte die volle Übereinstimmung in dem anatomischen und histologischen Befunde diese Fälle den übrigen gleichzusetzen und in gleicher Weise zu erklären, dies um so mehr, wenn man bedenkt, wie schwierig, ja oft unmöglich der Tuberkelbazillennachweis bei ungünstiger Konservierung der Organe ist, namentlich wenn sie überhaupt nur spärlich vorhanden sind, und dass ferner, wie bereits von verschiedenen Seiten hervorgehoben wurde, Tuberkelbazillen in älteren Erkrankungsherden spärlich, in alten tuberkulösen Lymphdrüsen mit weit vorgeschrittener Verkäsung oder hyaliner Degeneration sich nicht leicht oder gar nicht mehr nachweisen lassen. Auch die bisweilen gefundene und ausgebreitete Amyloidose spricht für die gegebene Deutung. Dass es sich in diesen Fällen nicht um eine Kombination einer Tuberkulose mit einer Pseudoleukämie handelt, beweisen jene früher erwähnten Fälle echter Pseudoleukämie, in welchen bisweilen tatsächlich eine Kombination mit Tuberkulose vorgefunden wurde, in welchen aber die beiden Prozessen zukommenden Veränderungen getrennt nebeneinander nachgewiesen werden konnten, ohne dass eine Verschmelzung beider zu dem hier geschilderten Bilde stattfindet und ohne dass die pseudoleukämischen Veränderungen von dem tuberkulösen Prozesse in ihrem histologischen Bilde irgendwie beeinflusst würden.

Wie die Differenz zwischen dem histologischen Bilde und der Verlaufsweise dieser Fälle gegenüber der gewöhnlichen Tuberkulose des lymphatischen Apparates zu erklären ist, muss zur Zeit noch unentschieden bleiben. Es wäre vorstellbar, dass es sich in diesen Fällen um den Ausdruck einer gesteigerten Widerstandsfähigkeit des Organismus handle, so dass der Reiz des tuberkulösen Virus nicht wie sonst zu umschriebenen, knötchenförmigen Bildungen, sondern zur Entstehung jenes eigenartigen Granulationsgewebes führt. Es könnte sich aber umgekehrt auch um einen Schwächezustand des Organismus handeln, infolgedessen derselbe nicht die Reaktionsfähigkeit aufbringt, um das typische tuberkulöse Gewebe zu bilden, wenngleich diese Annahme nach dem klinischen Verlauf nicht wahrscheinlich erscheint. Es wäre ferner

möglich, dass das verschiedenartige anatomische Bild mit einer verschiedenen Virulenz der Erreger zusammenhängt und dass es erst terminal durch eine Steigerung ihrer Virulenz zu einer Ausbildung typischen, tuberkulösen Gewebes kommt.

In zahlreichen seither erschienenen Arbeiten wurden die im vorstehenden mitgeteilten Befunde vollinhaltlich bestätigt und die Selbständigkeit des von uns gezeichneten Krankheitsprozesses anerkannt. Auch heben alle Untersucher übereinstimmend hervor, dass dieses Krankheitsbild nicht den bisher besprochenen Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates gleichzusetzen ist, sondern diesen gegenüber eine Sonderstellung einnimmt. Auch insoferne herrscht ziemliche Übereinstimmung, als alle Nachuntersucher diese Erkrankung in unserem Sinne als einen chronischen Entzündungsprozess auffassen. Bezüglich der Beziehungen derselben zur Tuberkulose gehen die Ansichten jedoch derzeit noch auseinander. Während eine grössere Zahl von Autoren die Erkrankung in unserem Sinne als eine eigenartige Erscheinungsform der Tuberkulose des lymphatischen Apparates auffasst, erblicken andere, namentlich englische und amerikanische Untersucher (Clarke, Butlin, Longcope [6], vor allem Reed [8]), in diesem Prozess eine selbständige Erkrankung, die nicht durch Tuberkulose hervorgerufen wird. Benda (2) glaubt in Anbetracht der Häufigkeit des Befundes der Tuberkulose bei dieser Erkrankung sowie der Vermischung der Tuberkel mit den Geschwulstbildungen nicht an eine zufällige Kombination beider Prozesse, andererseits aber in Anbetracht der morphologischen Unterschiede auch nicht an eine Identität dieser Erkrankung und der Tuberkulose, sondern nimmt eine ätiologische Beziehung zwischen beiden Prozessen an und fasst die hier besprochene Erkrankung als ein den malignen Neubildungen sich näherndes Granulom auf, welches nicht durch einen spezifischen Infektionsträger, sondern durch modifizierte oder abgeschwächte Toxine verschiedener Infektionsträger hervorgerufen wird.

Yamasaki (11) hält die Erkrankung in einer unter Chiaris Leitung verfertigten Arbeit für eine eigenartige chronische Infektionskrankheit, die von der Tuberkulose different ist, wenn auch solche Patienten zweifellos eine besondere Disposition zur Tuberkulose haben.

Wie dem immer auch sei, jedenfalls ist durch sämtliche Untersuchungen im Einklang mit unseren diesbezüglichen Angaben festgestellt, dass die in Rede stehende Erkrankung einen durch einen spezifischen histologischen Befund charakterisierten chronischen Entzündungsprozess darstellt, der mit Bildung eines eigenartigen Granulationsgewebes einhergeht. Hierdurch unterscheidet er sich durchgreifend von der echten Pseudoleukämie, die eine Hyperplasie des lymphatischen

Apparates darstellt, und ist daher scharf von ihr zu trennen. Andererseits erscheint es nach den neueren Untersuchungen der genannten Autoren vielleicht nicht angezeigt, diesen Prozess direkt als eine eigenartige Tuberkulose zu bezeichnen, wenn es auch nach den zahlreichen vorliegenden Befunden sehr wahrscheinlich ist, dass ätiologische Beziehungen zwischen der Tuberkulose und dieser Erkrankung bestehen.

Reed bezeichnet den geschilderten histologischen Befund als charakteristisch für die Hodgkinsche Krankheit und auch Yamasaki, beziehungsweise Chiari (3), schlagen für diesen Prozess den Namen Hodgkinsche Krankheit vor.

Wenn es nun auch auf der einen Seite keinem Zweifel unterliegen kann, dass unter den Fällen Hodgkins sowie namentlich unter den in der späteren Literatur unter dem Namen Hodgkinsche Krankheit beschriebenen Beobachtungen sich gewiss auch Fälle der in Rede stehenden Erkrankung gefunden haben, so wurde andererseits seit langer Zeit, und wird auch heute noch, wie einleitend bemerkt, die Bezeichnung Hodgkinsche Krankheit synonym mit Pseudoleukämie gebraucht. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich nicht, diesen Namen für ein Krankheitsbild zu verwenden, das wir auf Grund der neueren Untersuchungen von der Pseudoleukämie zu trennen bestrebt sind. Man müsste sonst in jedem einzelnen Falle ausdrücklich bemerken, dass die Bezeichnung Hodgkinsche Krankheit nicht im gewöhnlichen hergebrachten Sinne, sondern in willkürlich eingeschränkter Bedeutung gemeint ist. Da hierdurch leicht eine Verwirrung erzeugt werden könnte, so müssen wir uns gegen diese Bezeichnung aussprechen, so wünschenswert es auch wäre, diese jetzt allgemein anerkannte multiple chronische Lymphadenitis mit einem besonderen Namen zu benennen.

Es sei hierbei darauf hingewiesen, dass Löwenbach (7) einen ähnlichen histologischen Befund, wie er den hier beschriebenen Fällen zukommt, in einem Falle von isoliertem, gummösem Lymphom der Axilla erheben konnte und ausführlich mitgeteilt hat.

Ferner sei erwähnt, dass Yamasaki auf Grund zweier Beobachtungen die Vermutung ausspricht, dass die geschilderte Erkrankung in Sarkom übergehen könne. In seinen beiden Fällen (Sarkom der Thymus und Sarkom der rechtsseitigen Halslymphdrüsen) war der histologische Befund dem hier besprochenen ungemein ähnlich, weshalb er vermutet, dass beide Fälle als Hodgkinsche Erkrankung begonnen hätten, dann aber neoplastische Natur annahmen. Diese Vermutung ist einstweilen noch nicht sichergestellt; die Unterschiede zwischen dem in Rede stehenden Prozess und den Sarkomen wurden früher bereits erörtert.

Anhang: Chronisches Rückfallsfieber.

Unter diesem Namen wurde von Ebstein ein Krankheitsbild beschrieben, das durch den Wechsel von Fieberperioden und Apyrexie charakterisiert ist, im übrigen aber den Symptomenkomplex der Pseudoleukämie darbietet. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Pel mitgeteilt, der aber die Fälle der Pseudoleukämie zuzählt und daher die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes nicht anerkennt. Der gleiche Fiebertypus wurde bei verschiedenen Krankheitsprozessen, besonders bei malignen Neubildungen im Abdomen beobachtet. Soweit es sich aber um Fälle im Sinne Ebsteins handelt, also um Fälle, die klinisch das Bild der Pseudoleukämie darboten, ergab die Obduktion im wesentlichen den eben geschilderten Befund „eigenartiger Tuberkulose des lymphatischen Apparates“. Da nun auch diese Fälle klinisch fast stets denselben rekurrierenden Fiebertypus („fieberhafte Pseudoleukämie“) zeigen, ist es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass das sogenannte chronische Rückfallsfieber Ebsteins nicht ein besonderes Krankheitsbild darstellt, sondern der im vorstehenden beschriebenen Erkrankungsform zuzurechnen ist.

C. System der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates.

Wir haben in der vorstehenden Darstellung eine Reihe von universellen Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates kennen gelernt, die in Kürze zusammengestellt sich durch folgenden Befund charakterisieren:

1. Die gemischtzellige oder myelogene Leukämie, charakterisiert durch eine diffuse Hyperplasie des Myeloidgewebes, Ausschwemmung der Knochenmarkselemente in das Blut sowie Deponierung und Vermehrung derselben in verschiedenen Abschnitten des lymphatischen Apparates, wodurch eine myeloide Umwandlung derselben zustande kommt.

2. Die lymphatische Leukämie, charakterisiert durch eine Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes im Körper oder grösserer Abschnitte desselben und Ausschwemmung der Lymphocyten in das Blut.

Diesem Krankheitsbild ist auf Grund der neueren Untersuchungen die Pseudoleukämie zuzuzählen, die im anatomischen Bilde mit demselben vollständig übereinstimmt, also ebenfalls durch eine mehr oder weniger universelle Hyperplasie des lymphatischen Apparates cha-

akterisiert ist und meist auch einen qualitativ gleichen, nur quantitativ verschiedenen Blutbefund aufweist.

3. Das Myelom, charakterisiert durch eine mehr oder minder zirkumskripte, geschwulstförmige Hyperplasie des lymphoiden oder myeloiden Gewebes im Knochenmark, die ohne oder mit nur geringer Änderung des Blutbefundes einhergeht.

4. Die Leukosarkomatose, charakterisiert durch eine atypische, dem Lymphosarkom verwandte Wucherung des lymphatischen Gewebes und Ausschwemmung einkerniger, ungranulierter, pathologischer Zellformen in das Blut.

Hierzu gehört das Chlorom, das durch eine grüne Färbung der Geschwulstbildungen charakterisiert ist und zwei Formen umfasst, eine lymphoide, vom lymphatischen Gewebe ausgehende, bei welcher sich die eben erwähnten Zellen im Blute finden, und eine myeloide Form, die in gleicher Weise eine atypische Wucherung des Myeloidgewebes darstellt und mit Ausschwemmung pathologischer Zellen vom Typus der Myelocyten in das Blut einhergeht.

5. Die Lymphosarkomatose, charakterisiert durch eine atypische Wucherung des lymphatischen Gewebes ohne Änderung des Blutbefundes.

Die übrigen angeführten Krankheitsbilder sind zum Teil nicht als selbständige Systemerkrankungen aufzufassen, sondern einem der genannten Prozesse zuzuzählen, zum Teil gehören sie überhaupt nicht zu den hier besprochenen Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems.

Eine zusammenfassende Betrachtung lehrt uns also, dass in ihrem anatomischen Befunde übereinstimmende Erkrankungen dieses Systems mit oder ohne Zellausschwemmung in das Blut, also mit oder ohne leukämischen Blutbefund einhergehen können. Derselbe stellt mithin mehr ein sekundäres, wenn auch klinisch sehr bedeutsames Symptom dar, das bei demselben anatomischen Prozess aus uns derzeit noch unbekannten Gründen auftreten oder fehlen kann. Der leukämische Blutbefund kann daher nicht das oberste Einteilungsprinzip für die Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates abgeben, dasselbe ist vielmehr durch den anatomischen Charakter der Veränderung gegeben, je nachdem es sich um lokal begrenzte, aus homologen Elementen bestehende, also in gewissem Sinne hyperplastische und „benigne“ Intumeszenzen des lymphatischen Apparates oder um mehr oder weniger auf die Umgebung übergreifende, dieselbe infiltrierende und mit heterotopen Bildungen einhergehende, aus atypischen Elementen bestehende, also „maligne“ Wucherungen desselben handelt. In beiden Gruppen kann die Erkan-

kung getrennt das lymphoide oder myeloide Gewebe befallen, wodurch klinisch verschiedene Krankheitsbilder zustande kommen können.

Der Begriff Leukämie im alten Sinne, in welchem er alle Erkrankungen mit „leukämischem Blutbefunde“ umfasste, ist daher fallen zu lassen und nur auf bestimmte Formen derselben zu beschränken, bedeutet aber auch in dieser Einschränkung nur ein Krankheitsbild, das bisweilen auch ohne den gemeinten Blutbefund einhergehen kann.

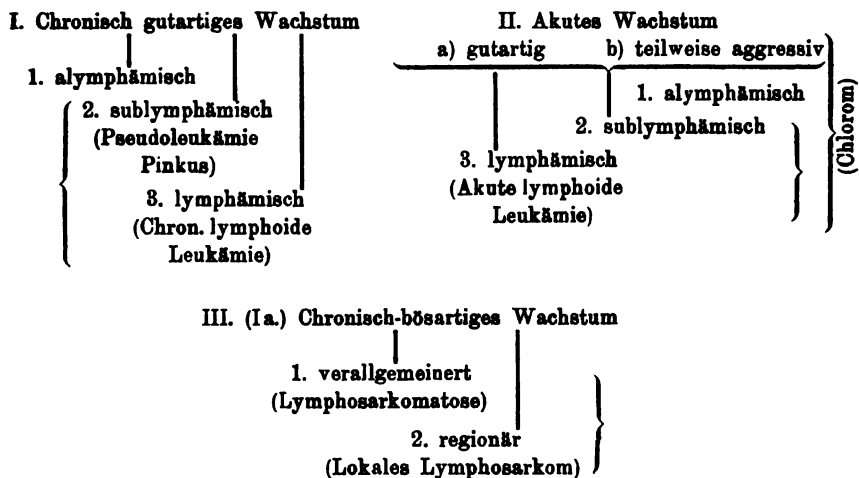
Überblicken wir die neueren Einteilungsversuche der Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates, so finden wir zum Teil entgegengesetzte Anschauungen vertreten.

So erkennt Türk dem Blutbefunde, i. e. dem Grad der Zellausschwemmung eine ganz besondere Bedeutung zu, indem er annimmt, „dass durch den verschiedenen Grad der Zellausschwemmung aus den lymphoiden Geschwülsten nicht nur der Blutbefund, sondern auch der lokale Wachstumscharakter wesentlich beeinflusst wird.“ Seiner Auffassung nach handelt es sich bei den hier besprochenen Erkrankungen, die er insgesamt unter der Bezeichnung Lymphomatosen zusammenfasst, „um eine verschiedengradige Proliferation eines Gewebes, dessen zellige Elemente entweder zur lokalen Apposition verwendet oder aber in verschiedenem Masse auch in die periphere Blutbahn ausgeschwemmt werden. Ist die Wachstumssteigerung gering, so wird auch dann, wenn gar keine Zellausschwemmung erfolgt, die lokale Tumorbildung einen gutartigen Charakter zeigen, ist der Grad der Wachstumssteigerung aber ein beträchtlich höherer und sind auch jetzt die Schleusen gegen das Blut zu geschlossen, so werden zunächst grössere umschriebene Tumoren entstehen, in den Schleimhäuten werden daneben vielleicht diffuse Infiltrate vorhanden sein; dann aber bei weiterem Fortschreiten der Geschwulstbildung wird sie auch grössere Widerstände zu überwinden vermögen und über Gewebs- und Organgrenzen, möge es selbst eine fibröse Kapsel sein, hinwegschreiten. Dann wird das Wachstum lokal aggressiv. Besteht eine Ausschwemmung, so hängt es ganz von dem gegenseitigen Verhältnisse des Grades der Wachstumssteigerung einerseits und der Ausschwemmung andererseits ab, wie sich die lokalen Verhältnisse gestalten Die lokale Aggressivität ist einfach das Produkt eines für die örtlichen Verhältnisse zu grossen Missverhältnisses zwischen Zellwucherung und Zellabfuhr zu Ungunsten der letzteren.“

Türk stellt daher nebenstehendes Schema auf.

Der Auffassung Türks nach bestehen zwischen allen diesen Krankheitsformen zahlreiche fließende Übergänge, so dass dieselben eine Familie innig untereinander verknüpfter Krankheitsbilder darstellen, die sich nur durch den verschiedenen Grad der Wachstumssteigerung und der Zellausschwemmung unterscheiden.

Lymphomatosen.



Wir haben an anderer Stelle bereits die Türksche Auffassung eingehend widerlegt. Es ergibt sich diesbezüglich aus der bisherigen Darstellung von selbst, dass in Anbetracht der histologischen Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Formen der Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates die Anschauung, als wäre das Vorhandensein oder Fehlen der Zellausschwemmung bestimmend für die Art des Wachstums, abzulehnen ist.

Pappenheims Ansichten über die Beziehungen der verschiedenen Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates zueinander decken sich im wesentlichen mit dem von uns vertretenen Standpunkt. Er unterschied ursprünglich folgende Formen:

A. Lymphocytenleukämie:

- a) primäre myelogene Pseudoleukämie (Myelome) → Lymphadenoide
 Markveränderung → Lymphocytenleukämie → } Milztumor
 Drüsентumoren,
- b) primär $\left\langle \begin{array}{l} \text{lymphat.} \\ \text{lienale} \end{array} \right\rangle$ Pseudoleukämie $\left\langle \begin{array}{l} \text{Anaemia lymphatica} \\ \text{Anaemia splenica} \end{array} \right\rangle$
 → lymphadenoide oder splenoide Markveränderung → Lymphocytenleukämie.

B. Gemischtzellige Leukämie:

- primär myeloide Knochenmarkshyperplasie → gemischtzellige
 Myelämie } → Milztumor
 Drüsентumoren.

Noch mehr nähert sich Pappenheim unserer Auffassung (ganz unabhängig von uns) in einer neueren Arbeit, in der er allerdings zunächst noch „eine myeloide Pseudoleukämie, aleukämische Hyperplasie myeloiden Gewebes“ in Abrede stellt und nur „eine Form myeloider Hyperplasie, die stets medullären Sitzes sich als gemischtzellige Leukämie repräsentiert“ anerkennt, da die betreffenden Fälle damals noch unbekannt waren. In einem Nachtrage akzeptiert er aber bereits die „myeloide Pseudoleukämie“, so dass „auch der myeloiden Leukämie ebenso wie der lymphadenoiden eine aleukämische Geschwulstform entspricht.“ Ebenso nimmt Pappenheim, wie bereits an anderer Stelle besprochen, in dieser Arbeit in gleicher Weise wie wir an, dass auch durch lymphosarkomatöse Prozesse das Krankheitsbild der Leukämie hervorgerufen werden kann.

Auf Grund unserer anatomisch-histologischen Untersuchungen gelangen wir zu folgendem Schema der

Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates.

A. Lokal begrenzte, homologe (hyperplastische) Gewebszunahmen

- a) mit Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut und homologer Umwandlung der Gewebe des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates und zwar
 - 1. des lymphatischen Gewebes (Ausschwemmung von Lymphocyten) = **Lymphatische Leukämie.**
 - 2. des myeloiden Gewebes (Ausschwemmung von Myelocyten) = **Gemischtzellige Leukämie.**
- b) mit geringer oder ohne Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut,
 - 3. des gesamten lymphatischen Gewebes in diffuser Weise = **Pseudoleukämie.**
 - 4. des lymphatischen Gewebes im Knochenmark in Form von Geschwülsten = **Lymphatisches Myelom.**
 - 5. des myeloiden Gewebes im Knochenmark in Form von Geschwülsten = **Myeloides Myelom.**

B. Auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen

- a) mit Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut,
 - 6. des lymphatischen Gewebes (Ausschwemmung ungranulierter, pathologischer Zellen) = **Leukosarkomatose, resp. Chloroleukosarkomatose.**

7. des myeloiden Gewebes (Ausschwemmung granulierter, pathologischer Zellen) = **Chloromyelosarkomatose.**
 b) ohne Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut.
 8. des lymphatischen Gewebes = **Lymphosarkomatose.**

Eine der Gruppe 8 analoge Wucherung des myeloiden Gewebes ist derzeit noch unbekannt, wenn nicht aus den Fällen von Lymphosarkomatose des Knochens welche hierher gehören.

Tafelerklärungen.

(Vergrößerung Zeiss, Okular 3, homogene Immersion $\frac{1}{12}$.)

- Tafel I, Fig. 1: 1. Normaler Erythrocyt; 2. Polychromatophilie; 3. körnige Degeneration; 4. Megakaryocyt.
- „ I, „ 2: Blut bei gemischtzelliger Leukämie (Triacidfärbung).
 „ I, „ 3: Blut bei lymphatischer Leukämie (Hämatoxylin-Eosin).
 „ I, „ 4: Blut bei Leukosarkomatose (Hämatoxylin-Eosin).
 „ II, „ 5: Blut bei Chloroleukosarkomatose (Triacidfärbung).
 „ II, „ 6: Blut bei Chloromyelosarkomatose (Triacidfärbung).
- Fig. 2—6: a = Normoblast; b = Megaloblast; c = Lymphocyt; d = normaler grosser einkerniger Leukocyt; d₁ = atypischer grosser einkerniger Leukocyt; e = neutrophiler Myelocyt; e₁ = atypischer neutrophiler Myelocyt; f = eosinophiler Myelocyt; g = Mastzelle; h = eosinophiler polymorphkerniger Leukocyt; h₁ = zerquetschte eosinophile Zelle; i = Leukocyt in Karyokinese; k = Lymphocyten Schatten.
- „ II, „ 7: Lymphdrüse bei gemischtzelliger Leukämie.
 „ II, „ 8: Milz bei lymphatischer Leukämie.
 „ III, „ 9: Geschwulst aus dem Knochenmark bei myeloidem Myelom.
 „ III, „ 10: Milz bei Leukosarkomatose.
 „ III, „ 11: Geschwulst der Darmwand bei Chloromyelosarkomatose.
 „ IV, „ 12: Leber bei gemischtzelliger Leukämie (reichlich eosinophile Zellen).
 „ IV, „ 13: Knochenmark bei gemischtzelliger Leukämie.
 „ V, „ 14: Leber bei gemischtzelliger Leukämie und Osteosklerose (Fall Schwarz: Riesenzellenembolien).
 „ V, „ 15: Leber bei lymphatischer Leukämie.
 „ VI, „ 16: Knochenmark bei lymphatischer Leukämie.
 „ VI, „ 17: Leber bei Pseudoleukämie.
 „ VII, „ 18: Knochenmark bei Leukosarkomatose.
 „ VII, „ 19: Infiltration des Zahnfleisches bei Chloroleukosarkomatose.
 „ VIII, „ 20: Geschwulst der Darmwand bei Chloromyelosarkomatose.
 „ VIII, „ 21: Lymphdrüse bei Lymphosarkomatose.
 „ IX, „ 22: Infiltration des Zellgewebes bei „kleinzelliger“ Lymphosarkomatose.
 „ IX, „ 23: Lymphdrüse bei „eigenartiger Tuberkulose des lymphatischen Apparates“.
 „ X, „ 24: Lymphdrüse bei „eigenartiger Tuberkulose des lymphatischen Apparates“.
 „ X, „ 25: Leber bei „eigenartiger Tuberkulose des lymphatischen Apparates“.

4. Über embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien und ihre Bedeutung für die Pathologie dieser Organe.

Von

R. Meyer, Berlin.

Mit 25 Abbildungen im Text.

Inhalts-Verzeichnis.

	Seite
Literatur	519
Einleitung	532
I. Abnorme Persistenz von Organen und Geweben aus dem Embryonalleben	533
II. Differenzierungshemmung	544
III. Gewebsverirrung = Aberratio	549
Definition. Allgemeines über das Zustandekommen von Versprengung	549
Dysplasie, Metaplasie, Atavismus. Versprengung	553
Dysplastische, metaplastische, atavistische Entstehung der Vaginaldrüsen oder Versprengung als Beispiel der Konkurrenz dieser vier Erklärungsmöglichkeiten einer Gewebsheterotopie	559
A. Aberration genitaler Gewebsarten	563
Einfache Form der Aberration ohne wesentliche Versprengung	564
Aberration genitaler Gewebsarten in die Genitalien mit Versprengung	569
a) Äussere Genitalien, Ovarien	570
b) Genitalkanal und Ligamente	574
Entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen und die Verlagerungshypothesen	574
1. Wolffscher Körper oder Urniere. Entwicklung und Lage	574
2. Urnierengang = Wolffscher Gang	584
3. Müllerscher Gang	585
4. Entwicklung des Müllerschen Ganges zum Genitalkanal	587
5. Über die bei Kindern und Föten nachgewiesenen Fälle von Versprengung genitaler Gewebsarten im Genitalkanal und den Ligamenten und ihre Deutung	588
6. Rückblick auf die Befunde von Versprengungen und auf die Versprengungshypothesen des letzten Kapitels	600

	Seite
7. Die Bedeutung der genannten Epithelversprengungen für die Pathologie des Genitaltraktes. Adenomyome	601
8. Rückblick auf die Adenomyome	617
B. Aberration extragenitaler Gewebsarten in die Genitalien	623
1. Nebennierenrinde im Genitalsystem	624
2. Hornhaltige Epithelcysten und Knötchen im Lig. latum, Nebenhoden und Samenstrang	631
3. Einfache mesodermale Versprengung. Lipom, Chondrom, Osteom, Rhabdomyom	633
4. Die embryonalen Grundlagen der mesodermalen Mischgeschwülste	641
a) Die Lokalisation dieser Tumoren als Zeugnis ihrer Entstehung	641
b) Der Bau der mesodermalen Mischgeschwülste als Zeugnis für ihre Genese	648
c) Über Befunde von Versprengung mesodermaler Gewebe im Urogenitalgebiet und ihre Bedeutung für die Mischgeschwülste	653
d) Kurze Zusammenfassung über mesodermale Gewebsversprengung und Mischgeschwülste	666
5. Teratome und Teratoide	667
a) Das Verhältnis des Teratoms zum Teratoid	667
b) Die Hypothesen der embryonalen Teratomanlagen	670
c) Die Befunde an Embryonen	674
d) Die Lokalisation der Tumoren als Zeugnis für ihre Herkunft	676
e) Der Bau der Teratome als Zeugnis ihrer Genese	680
f) Kurze Übersicht über die Teratomenese	686
Schlussbemerkungen	696

Literatur.

1. Abesser, Über die Herkunft und Bedeutung der in den sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen. Virch. Arch. Bd. 166. S. 40.
2. Aichel, Vergleichende Entwicklungsgeschichte und Stammesgeschichte der Nebennieren. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. 1900. Bd. 56. S. 1.
3. D'Ajutolo. Archivo per le scienze med. Vol. 8. pag. 283. Ref. in Virchow-Hirsch Jahresber. 1884. S. 1.
4. Albrecht, Diskussion zu einem Vortrage Schlegenhauers. Verhandl. d. deutsch. path. Ges. 5. Tagung zu Karlsbad 1902. S. 216.
5. Derselbe, Sitzungsber. d. Münchener morph. Ges. 1901. Heft 1.
6. Amann, Über Cysten des Wolffschen Ganges. Internat. gynäk. Kongr. zu Genf 1896. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1896. Bd. IV.
- 6a. Ampt, Über das Parovarium beim Neugeborenen und Erwachsenen. Inaug.-Diss. Berlin 1895.
- 6b. Derselbe, Zur Histologie des Parovarium und der Cysten des Ligamentum latum. Zentralbl. f. Gynäk. 1895. S. 913.
7. Arnsperger, Zur Lehre von den sogenannten Dermoidcysten des Ovarium. Virchows Arch. 1899. Bd. 156. S. 1.
8. Aschoff, Cystisches Adenofibrom der Leistengegend. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1899. Bd. IX. S. 25.

9. Aschoff, Über das Vorkommen chromaffiner Körper in der Paradidymis und in dem Paroophoron Neugeborener und ihre Beziehung zu den Marchandschen Nebennieren. *Pathol. anat. Arb. Festschr. z. 25jähr. Prof.-Jub. von Joh. Orth.* Berlin 1903.
10. Derselbe, Über die Lage des Paroophoron. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 2. Tagung zu München 1899.* S. 433.
- 10a. Askanazy, Die Dermoidcysten des Eierstocks, ihre Geschichte, ihr Bau und ihre Entstehung, sowie ihre Beziehung zu verwandten pathologischen Bildungen. *Biblioth. med. Abt. C. Heft 19.* Stuttgart 1905.
11. Assheton, Reinvestigation in the early stages of the development of the Rabbit. *Quart. Journ. of micr. Scienc.* 1895. S. 113.
12. Babes, Über epitheliale Geschwülste in Uterusmyomen. *Allgem. Wien. med. Ztg.* 1882.
13. Bail, Über primäre Karzinome der Vagina etc. *Inaug.-Diss. Tübingen* 1900.
- 13a. Ballantyne and Williams, The structures in the mesosalpinx. *Edinburg* 1893.
14. Bandler, Die Dermoidcysten des Ovarium, ihre Abkunft von dem Wolffschen Körper. *Arch. f. Gyn.* 1900. Bd. 61. S. 277.
15. Derselbe, Zur Ätiologie der Dermoidcysten und Teratome. *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.* 1901. Bd. 14. S. 521.
16. Barfurth, Regeneration und Involution. 1902. *Ergebn. d. Anat. u. Entw.* 1902. Bd. 12. S. 444.
- 16a. Derselbe, Regeneration und Involution. *Ergebn. d. Anatomie.* Bd. 13. 1903.
- 16b. Bauereisen, Ein Fall von Cystadenoma uteri. *Beitr. z. Geb. u. Gyn.* 1904. Bd. 9. S. 57.
- 16c. Derselbe, Ein bemerkenswerter Fall von Adenomyoma uteri sarcomatosum. *Beitr. z. Geb. u. Gyn.* 1904. Bd. 19. S. 213.
17. Bayer, Entwicklungsgeschichte des weiblichen Genitalapparates. *Strassburg i. E.* 1903.
18. Beard, Die Embryologie der Geschwülste. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 1903. Bd. 14. S. 513.
19. Benecke, Versprengung von Nebennierenkeimen in der Niere. *Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.* 1891. Bd. 9. S. 440.
20. Derselbe, Zitiert nach Borst.
21. Bertram, Betrachtungen über Adenomknötchen an den Nebennieren und über Tumoren an den Nebennieren. *Festschr. z. 25jähr. Prof.-Jub. von Joh. Orth „Pathol. anat. Arbeiten“.* Berlin 1903.
22. Bidone, Über Epithelialcysten am Perineum einer Frau. *Sitzungsber. d. med. Gesellsch. in Bologna* am 28. Mai 1901. *Ref. in Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat.* 1902. S. 363.
23. Bluhm, A., Zur Pathologie des Ligamentum rotundum uteri. *Arch. f. Gyn.* Bd. 55. Heft 2. 1898.
24. Dieselbe, Über Cysten des Labium minus. *Arch. f. Gyn.* 1901. Bd. 62. Heft 1.
25. Dieselbe, Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der polypösen Schleimhautkystome des Labium minus. *Zentralbl. f. Gyn.* 1902. Nr. 5.
26. Blumer, A case of Adenomyoma of the round ligament. *Amer. Journ. of obstet.* 1898. Bd. 37.
27. Bolzano, Untersuchung einer grossen Dermoidcyste. *Inaug.-Diss. Würzburg* 1901.
28. Bonnet, Gibt es bei Wirbeltieren Parthenogenese? *Ergebn. d. Anat. u. Entwickl.* 1900. Bd. 9. 1899. S. 820.
29. Derselbe, Zur Ätiologie der Embryome. *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.* 1901. Bd. 13. S. 149.
30. Borrmann, Pathologie der Geschwülste. *Ergebn. d. allg. Path. u. pathol. Anat.* 7. Jahrg. 1900/01. S. 833.
31. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. *Wiesbaden* 1902.

32. Breus, Über wahre epithelführende Cystenbildung in Myomen. Leipzig und Wien 1894.
33. Brünings, Über Lipomyom des Uterus. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. zu Berlin 1899. Bd. 8. S. 348.
- 33a. Brunet, Ein Fall von Adenomyom des Epoophoron. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. S. 507.
34. Burkhard, Zur Genese der multilokulären Ovarialkystome. Virch. Arch. Bd. 144. S. 498. 1896.
35. Burckhardt, Cyste des linken Gärtnerschen Ganges. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1897. Bd. 5. S. 616.
36. Busse, Über Bau, Entwicklung und Einteilung der Nierengeschwülste. Virchows Arch. 1899. Bd. 157. S. 377.
- 36a. Derselbe, Über Cystennieren und andere Entwicklungstörungen der Niere. Virch. Arch. 1904. Bd. 175. S. 442.
- 36b. Derselbe, Über Missbildungen der Niere. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 7. Tagung zu Berlin 1904. Heft 1. S. 65.
37. Chiari, Lipomyofibrom des Uterus. Verein deutsch. Ärzte in Prag. Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 946.
38. Derselbe, Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren des Menschen. Prager Zeitschr. f. Heilk. 1884. Bd. 5. S. 449.
39. Derselbe, Zur pathologischen Anatomie des Eileiterkatarrhs. Prager Zeitschr. f. Heilk. 1887. Bd. 8.
40. Coert, Zitiert nach Waldeyer s. Nr. 279.
41. Cohen, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Myome des Uterus und des Magens. Virch. Arch. Bd. 158. S. 524. 1899.
42. Cullen, Adenomyoma of the round ligament. John Hopk. Hosp. Bull. May. June 1896. Bd. 9.
43. Derselbe, Adenomyome des Uterus. Berlin 1903. (Hirschwald.)
44. Cushing, Pac. med. a surg. journ. March 1887. Zit. nach Funke. Hegars Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. 3.
45. Dagonet, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren des Menschen. Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. VI. 1885. S. 1.
46. Davidsohn, Zur Kenntnis der Scheidendrüsen und der aus ihnen hervorgehenden Cysten. Arch. f. Gyn. 1900. Bd. 61. S. 418.
- 46a. Debeyre, Les bourgeons pancréatiques accessoires tardifs. Thèse de Lille. 1904.
47. Demme, Zit. nach Kolisko, s. d.
- 47a. Dillmann, Adenomyome des Uterus und ihre Beziehungen zum Krebs. Zeitschr. f. Krebsforschung 1904. Bd. 2. Heft 3. S. 333.
48. Dohrn, Über die Gärtnerschen Kanäle beim Weibe. Arch. f. Gyn. 1883. Bd. 21.
49. Emanuel, Über Tumoren des Ligamentum rotundum uteri. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1902. Bd. 48. Heft 3.
- 49a. Derselbe, Über die Tumoren des Ligamentum rotundum. Verhandl. d. Gesellsch. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. 22. Nov. 1901. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 47. Heft 1.
50. Engelhardt, Noch ein Fall von Adenomyom des Ligamentum rotundum uteri. Virch. Arch. Bd. 158.
51. Englisch, Cysten in der Raphe der äusseren Geschlechtsorgane. Zentralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Geschl. 1902. Bd. 13. Heft 1/2.
52. Falkner, Zur Frage der epithelialen Hohlräume in Lymphdrüsen. Zentralbl. f. Gyn. 1903. Nr. 50.
53. Derselbe, Beitrag zur Lehre von den Vaginalcysten. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 50. S. 557. 1903.
- 53a. Felix, W., Entwicklungsgeschichte des Exkretionssystems. Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1908. Bd. 13.

54. Ferroni, Note embriologiche ed anatomiche sull' utero fetale. Annali di ostetr. e ginec. 1902. Anno XXIV. Nr. 6, 8, 10 u. 11.
55. Feuchtwanger, Ein Uterusmyom mit Knorpel- und Knochenbildung. Inaug.-Diss. Strassburg 1897.
56. Fischel, Beiträge zur pathologischen Histologie der weiblichen Genitalien. Arch. f. Gyn. 1884. Bd. 24. S. 119.
- 56a. Derselbe, Beiträge zur Morphologie der Portio vaginalis uteri. Arch. f. Gyn. Bd. 16. S. 192. 1880.
- 56b. Derselbe, Ein Beitrag zur Histologie der Erosionen der Portio vaginalis uteri. Arch. f. Gyn. 1880. Bd. 15. S. 76.
57. Derselbe, Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Teratologie. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. zu Karlsbad 1902. V. S. 255.
58. Fischer, Fibrom und Dermoidcyste des Ligamentum rotundum. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1897. Bd. V. S. 317.
59. Fittig, Die Cysten des Hodens. Inaug.-Diss. Strassburg 1897.
60. Fleischlen, Zur Lehre von der Entwicklung der „papillären Kystome“ oder „multilokulären Flimmerepithelkystome“ des Ovarium. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1881. Bd. 6. S. 231.
61. Foederl, Über Hydrocele muliebris. Prager Zeitschr. f. Heilk. 1900. Bd. 21. Heft 9.
62. Frankl, Die Missbildungen der Gebärmutter und Tumoren der Uterusligamente im Lichte embryologischer Erkenntnisse. Volkmanns klin. Vortr. 1903. Nr. 363.
- 62a. Derselbe, Das runde Mutterband. Denkschr. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien 1902.
63. v. Franqué, Über Sarcoma uteri. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1899. Bd. 40. S. 183.
64. Derselbe, Lipomyofibroma des Uterus. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Gyn. zu Giessen 1901. Bd. 9. S. 491.
65. Derselbe, Über Urnierenreste im Ovarium, zugleich ein Beitrag zur Genese der cystoiden Gebilde in der Umgebung der Tube. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellschaft in Würzburg 1898 und Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1898. Bd. 39. S. 499.
66. Derselbe, Salpingitis nodosa isthmica und Adenomyoma tubae. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 42. S. 41.
67. Derselbe, Adenomyoma cervicis aufs Rektum übergreifend. Zur Anat. u. Ther. der Myome. Prager med. Wochenschr. 1903. Bd. 28. Nr. 50.
68. Freund, R., Zur Lehre von den Blutgefässen der normalen und kranken Gebärmutter. Jena 1904.
69. Frick, Zwei Fälle von primärem Scheidensarkom. Virch. Arch. 1889. Bd. 117. S. 248.
70. Füh, Beitrag zur Kasuistik der Adenomyome des Uterus. Zentralbl. f. Gyn. 1903. S. 620.
71. Gebhard, Anatomie und Histologie der Myome in Veits Handb. d. Gyn. Bd. II. Wiesbaden 1897.
72. Derselbe, Pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane. Leipzig 1899.
73. Derselbe, Eine Mischgeschwulst des Uterus. Endothelium mit Fett und Knorpelgewebe. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903. Bd. 48. S. 111.
74. Geyl, Betrachtungen über die Genese der sogenannten Ovarialdermoide. Volkmanns Samml. klin. Vortr. N. F. Nr. 190. 1897.
- 74a. Glockner, Über ein fast ausschliesslich aus Schilddrüsengewebe bestehendes Ovarialteratom. Zentralbl. f. Gyn. 1903. S. 790.
75. Gossmann, Vaginales Adenomyom des Wolffschen Ganges. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1900. Bd. XI. Nr. 1.
76. Gottschalk, Zur Entstehung der Adenome des Tubenisthmus. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin vom 23. Febr. 1900. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 42. Heft 3.
77. Grawitz, Sogenannte Lipome der Niere. Virch. Arch. 1883. Bd. 93. S. 39.

78. Halban, Diskussion zur Demonstration eines Traubensarkoms des Uterus von Peham. Zentralbl. f. Gyn. 1903. Nr. 25.
79. v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. Berlin 1902.
80. Berry Hart, A contribution to the morphologic of the human urogenital tract. The Journal of anat. a. phys. 1901. Bd. 35. N. S. Bd. 15. pag. 330.
81. Hartmann, Handbuch der Anatomie des Menschen 1881.
- 81a. Hauser, Über das Vorkommen von Drüsenschläuchen in einem Fibromyom des Uterus. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 10.
- 81b. Derselbe, Gibt es eine primäre zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung? Beitr. z. allgem. Path. und pathol. Anat. Bd. 33. S. 1.
82. Heine, S., Ein Beitrag zur Entstehung der Adenomyome der weiblichen Genitalien. Inaug.-Diss. Berlin 1903.
83. Hengge, Beobachtungen von gutartiger Mehrschichtung des Epithels im Corpus uteri. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1902. Bd. 15. S. 786.
84. Herbst, C., Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901.
85. v. Herff, Über Karzinombildung inmitten des Beckenzellgewebes der Scheidenumgebung. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 41. S. 407. 1899.
86. Derselbe, Über Cystenmyome und Adenome der Scheide. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Gyn. zu Leipzig 1897. VII. S. 189.
87. Herth, Über das embryonale Adenosarkom der Niere. Inaug.-Diss. Freiburg 1902.
88. Hoehl, Abnorme Epithelbildungen im kindlichen Uterus. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1901. Bd. 13. S. 61.
- 88a. Hoehne, Zur Frage der Entstehung intramuskulärer Abzweigungen des Tubenlumens. Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 74. S. 1.
89. Hoffmann, Zitiert nach Minot, s. d.
90. Hofmeier, Zitiert nach Borst, s. d.
91. Höhne, Karzinom des Wolffschen Ganges. Verhandl. d. Naturf.-Vers. Hamburg 1901.
92. Hyrtl, Sitzungsber. d. kais. Akad. 1865. Zit. nach Hyrtl, Lehrb. d. Anat. d. Menschen. 17. Aufl. Wien 1884.
93. Jacobs, Société belge de gynécologie 1899—1900. Zitiert nach Quénu et Longuet. Revue de Chir. 1901. Bd. 24.
94. v. Jacobson, Zur Kenntnis der sekundären Veränderungen in den Fibromyomen des Uterus. Zeitschr. f. Heilk. 1902. Bd. 23. N. F. Bd. 3. S. 159.
95. Janosik, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. Bd. 30. S. 582. Zit. nach Bayer, s. d.
96. Jenckel, Beitrag zur Kenntnis der sogenannten embryonalen Drüsengeschwülste der Niere. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901. Bd. 60. S. 500.
97. Johnston, Osteo-Fibromyoma of the Uterus. The American. gyn. and obst. Journ. April 1901. S. 305.
98. Josephson, Über Neoplasmen der missbildeten Gebärmutter. Arch. f. Gyn. 1901. Bd. 64.
- 98a. Israël, Zur Ätiologie und Biologie der Geschwülste. Virch. Arch. Bd. 172.
99. Über Fibrome, Cystofibrome und Adenofibrome der Scheide. Inaug.-Diss. Halle 1897.
100. Iwanoff, Drüsiges cystenhaltiges Uterusfibrom, kompliziert durch Sarkom und Karzinom. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1898. Bd. 7. S. 295.
- 100a. Kappeler, Neue Beispiele für die bis jetzt als selten betrachtete Befunde in Teratomen (sog. Dermoiden) des Ovariums. Inaug.-Diss. Zürich 1896.
101. Kehrner, Pathologisch-anatomische Beiträge zur sogenannten Salpingitis isthmica nodosa. Hegars Beitr. z. Geb. u. Gyn. 1901. Bd. 5. S. 57.
102. Kibel, Schwalbes morphol. Arb. Bd. V. Zit. nach Bonnet.
- 102a. Derselbe, Bemerkung zu dem Aufsatz von H. Schridde über Magenschleimhautinseln usw. im obersten Ösophagusabschnitt. Virch. Arch. 1904. Bd. 177. S. 368.

103. Keitler, Fr., Zitiert nach Borst.
104. Kiwisch, Klin. Vortr. Prag 1849. Bd. II.
105. Klauber, Über Schweissdrüsentumoren. Beitr. z. Chir. 1904. Bd. 41. S. 319.
106. Klaussner, Ein Fall von Dermoidcyste des Ovarium. Deutsche Zeitschr. f. klin. Chir. 1890. Bd. 30. S. 177.
107. Klein, Cyste des rechten Wolffschen Ganges. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1890. Bd. 18. S. 82.
108. Derselbe, Zur normalen und pathologischen Anatomie des Gartnerschen Ganges. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1897. Bd. 6.
109. Derselbe, Geschwülste der Gartnerschen Gänge. Virch. Arch. 1898. Bd. 154. S. 63.
110. Derselbe, Über die Beziehungen der Müllerschen zu den Wolffschen Gängen beim Weibe. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. Leipzig 1897. Bd. 7.
111. Derselbe, Zur Anatomie der weiblichen Urethra und der Drüsen des Scheidenvorhofes. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Gyn. Wien 1895.
- 111a. Kleinhaus, Beitrag zur Lehre von den Adenomyomen des weiblichen Genitaltraktes. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 52. Heft 2.
112. Klob, Zeitschr. d. Wiener Ärzte 1859. Zit. nach Hyrtl, s. d.
113. Knauer, Über einen Fall von Uteruscyste. Zentralbl. f. Gyn. 1895. S. 498.
114. Knox, Lipo-Myoma of the Uterus. John Hopk. Hosp. Bull. 1901. Vol. 12. S. 318.
115. Kockel, Beitrag zur Kenntnis der Hodenteratome. Chirurg. Beitr. Festschr. f. B. Schmidt. Leipzig 1896.
116. Kohn, Die Paraganglien. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. 1903. Bd. 62. S. 268.
- 116a. Derselbe, Das chromaffine Gewebe. Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1902. Bd. 12. S. 253.
117. Kolisko, Das polypöse Sarkom der Vagina im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschrift 1889. S. 109.
118. Kossmann, Zur Pathologie der Urnierenreste des Weibes. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1895. Bd. I. S. 97.
119. Derselbe, Die Abstammung der Drüseneinschlüsse in den Adenomyomen des Uterus und der Tuben. Arch. f. Gyn. 1897. Bd. 54. S. 359.
120. Derselbe, Demonstration. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1897. Bd. 37. S. 163.
121. Derselbe, Die Krankheiten des Nebeneierstocks in Martins Handb. d. Krankh. d. weibl. Adnexorgane. Bd. II. Leipzig 1899.
122. Derselbe, Über akzessorische Tuben und Tubenostien. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1894. Bd. 29.
123. Derselbe, Gartnersche Gänge. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1895. Bd. 31. S. 203.
- 123a. Kretschmar, Über Struma ovarii. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 19. Heft 3 u. 4.
124. Kromayer, Neue biologische Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe. Desmoplasie. Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. Bd. 82. S. 299.
125. Krömer, Die ovulogenen Neubildungen. Anatomie und Histologie. Veits Handbuch d. Gyn. Bd. 3. Wiesbaden 1898.
- 125a. Derselbe, Die Lymphorgane der weiblichen Genitalien etc. Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 73. Heft 1.
- 125b. Krompacher, Über Verbindungen, Übergänge und Umwandlungen zwischen Epithel, Endothel und Bindegewebe etc. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Path. 1904. Bd. 37. S. 28.
126. Krönig, Ein retroperitoneal gelegenes voluminöses Polycystom, entstanden aus Resten des Wolffschen Körpers. Hegars Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. 4.
127. Landau, Anatomische und klinische Beiträge zur Lehre von den Myomen des weiblichen Sexualapparates. Berlin-Wien 1899.
128. Derselbe, Über eine bisher nicht bekannte Art des Gebärmutterverschlusses. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 8.

129. Landau und Pick, Über die mesonephrische Atresie des Müllerschen Ganges, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den mesonephritischen Adenomyomen. Arch. f. Gyn. 1901. Bd. 64. S. 98.
130. Lataste, Transformation périodique de l'épithélium du vagin des rongeurs. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898. pag. 765.
- 130a. Larrass, M., Beiträge zur Kenntnis der melanotischen Neubildungen. Arb. a. d. pathol. Abteil. d. kgl. hygien. Instituts in Posen. Wiesbaden 1901.
131. v. Lockstädt, Über Vorkommen und Bedeutung von Drüsenschläuchen in den Myomen des Uterus. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 7. 1898.
132. Lubarsch, Pathologie der Geschwülste. Ergebn. d. allg. Path. u. pathol. Anat. 1901. S. 884.
133. Derselbe, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899.
134. Derselbe, Ergebnisse der pathologischen Morphologie und Physiologie. Wiesbaden 1894/95.
135. Derselbe, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arb. aus d. path.-anat. Abt. d. kgl. hyg. Instituts in Posen. Wiesbaden 1901.
- 135a. Derselbe, Über Knochenbildung in Lymphknoten und Gaumenmandeln. Virch. Arch. 1904. Bd. 177. S. 371.
136. Marchand, Über die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklung besonders der Keimblattlehre. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 2. Tag. 1899.
137. Marchand, Über akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. Virchows Arch. 1883. Bd. 92. S. 11.
138. Derselbe, Missbildungen. Eulenburgs Realenzyklop. 3. Aufl. Bd. 15.
139. Derselbe, Dermoidcyste bei neugeborenem Mädchen. Oberhess. Ges. f. Nat. u. Heilk. 1882. Bd. 22.
140. Derselbe, Über Verdoppelung der Vagina bei einfachem Uterus. Zentralbl. f. Gyn. 1904. S. 161.
141. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Ovarialtumoren. Habilitationsschr. Halle 1879.
- 141a. Marchetti, Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Nebennieren. Virch. Arch. 1904. Bd. 177. S. 227.
142. Martin, P., Pathologisch-anatomische Mitteilungen. Jahresber. d. k. Zentr.-Tierarzneischule in München 1882/83. S. 119.
143. v. Mandach, Beitr. zur Anatomie des Uterus von Neugeborenen und Kindern. Inaug.-Diss. Bern 1899 und Virch. Arch. 1899. Bd. 156. S. 94.
144. Merkel, Über Lipombildung im Uterus. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1901. Bd. 29. S. 507.
- 144a. Meyer, J. G. V., Über Adenomyoma uteri. Ges. f. Geb. zu Leipzig. 20. Juni 1904. Zentralbl. f. Gyn. 1904. Nr. 37.
- 144b. Derselbe, Über Adenomyome uteri. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. Heft 1. S. 167.
145. Meyer, Ludw., Ein Fall von Adenocystoma papilliferum vulvae und ein Fall von Flimmerepithelcyste des Sulcus interlabialis vulvae etc. Inaug.-Diss. Leipzig 1903.
146. Meyer, Rob., Über den intrapelvinen Teil des Ceremaster internus beim Weibe. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 46. Heft 1.
147. Derselbe, Über Drüsen der Vagina und Vulva bei Föten und Neugeborenen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 46. Heft 1.
148. Derselbe, Über Drüsen, Cysten und Adenome im Myometrium bei Erwachsenen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 42, 43 und 44. 1900 u. 1901.
149. Derselbe, Zur Bedeutung der akzessorischen Nebennieren im Ligamentum latum. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. 24. Mai 1901. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 46. Heft 1.

150. Meyer, Rob., Über die fötale Uterusschleimhaut. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 38. Heft 2.
151. Derselbe, Über eine adenomatöse Wucherung der Serosa in einer Bauchnarbe. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903. Bd. 49. Heft 1.
152. Derselbe, Über einen Fall von teilweiser Verdoppelung des Wolffschen Ganges bei einem neugeborenen Mädchen. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin 1901. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 46. Heft 1.
153. Derselbe, Adenofibrom des Ligamentum ovarii proprium. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin 1902. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 48. Heft 3.
154. Derselbe, Über epitheliale Gebilde im Myometrium bei Föten und Kindern. Berlin 1899.
155. Derselbe, Einmündung des linken Ureters in eine Cyste des Wolffschen Ganges. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1902. Bd. 47. Heft 3.
156. Derselbe, Über die Genese der Cystadenome und Adenomyome mit Demonstrationen. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. 13. V. 1897. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 37. Heft 2.
157. Derselbe, Adenomyome. Enzyklopädie f. Geb. u. Gyn. von Sänger und von Herff. Leipzig 1900. S. 15.
158. Derselbe, Demonstration von akzessorischen Nebennieren im Ligamentum latum. Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin 1898. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 33. S. 316 u. S. 548.
159. Derselbe, Epitheliale Schläuche und Cysten in Lymphdrüsen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903. Bd. 49. Heft 3.
160. Derselbe, Die subserösen Epithelknötchen an Tuben, Lig. latum, Hoden und Nebenhoden (sogenannte Keimepithel- und Nebennierenknötchen). Virch. Arch. 1903. Bd. 171. S. 443.
161. Derselbe, Über die Beziehung der Urnierenkanälchen zum Cölomepithel nach Untersuchungen an Meerschweinchenembryonen. Anat. Anz. 1904. Bd. 25. Nr. 1.
162. Derselbe, Über Ektoderm-(Dermoid-)Cysten im Lig. latum, am Samenstrang und Nebenhoden bei Fötus und Neugeborenen. Virch. Arch. 1902. Bd. 168. S. 250.
163. Derselbe, Diskussion zu einem Vortrage von Emanuel, s. d.
164. Derselbe, Struma ovarii colloides. Virch. Arch. 1903. Bd. 173. S. 538.
165. Derselbe, Knochenherd in der Cervix eines fötalen Uterus. Virch. Arch. 1902. Bd. 167. S. 81.
166. Derselbe, Über adenomatöse Schleimhautwucherungen in der Uterus- und Tubenwand und ihre pathologisch-anatomische Bedeutung. Virch. Arch. 1903. Bd. 172. S. 394.
167. Derselbe, Eine unbekannte Art von Adenomyom des Uterus mit einer kritischen Besprechung der Urnierenhypothese von Recklinghausens. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903. Bd. 49. Heft 3.
168. Derselbe, Über Adenom- und Karzinombildung an der Ampulle des Gartnerischen Ganges. Virch. Arch. 1903. Bd. 174. S. 270.
- 168a. Derselbe, Ges. f. Geb. u. Gyn. in Berlin. 9. Dezember 1904.
- 168b. Derselbe, Ges. f. Geb. u. Gyn. in Berlin. 13. Jan. 1905.
169. Michael, Zum Vorkommen der akzessorischen Nebennieren. Arch. f. klin. Med. 1888. Bd. 43. S. 120.
170. v. Mihálikovics, Untersuchungen über die Entwicklung des Harn- und Geschlechtsapparates der Amnioten. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol. 1885. Bd. 2.
171. Minot, Gegen das Gonotom. Anat. Anz. 1894. Nr. 7.
- 171a. Muus, Über die embryonalen Mischgeschwülste der Niere. Virch. Arch. 1899. Bd. 155. S. 401.
- 171b. Mutach, Beitrag zur Genese der kongenitalen Cystenniere. Virch. Arch. Bd. 142.

172. Nagel, Über das Vorkommen von Primordialeiern ausserhalb der Keimdrüsen beim Menschen. *Anat. Anz.* 1889.
173. Derselbe, Die weiblichen Geschlechtsorgane in v. Bardelebens Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena 1896.
174. Natanson, Knorpel in der Niere. *Wiener klin. Wochenschr.* 1903. S. 857.
175. Nebesky, Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Adenomyome des Uterus. *Arch. f. Gyn.* 1903. Bd. 69. S. 339.
176. Neck und Nauwerk, Zur Kenntnis der Dermoidcysten. *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.* 1902. B. 15. S. 797.
177. Nehr Korn, Quergestreifte Muskelfasern in der Uteruswand. *Virch. Arch.* 1898. Bd. 151. S. 52.
178. Neumann, Über einen Fall von Adenomyom des Uterus und der Tuben mit gleichzeitiger Anwesenheit von Urnierenkeimen in den Ovarien. *Arch. f. Gyn.* 1899. Bd. 58. Heft 3.
179. Notto, *Archivio ital. di ginec.* Zit. nach Quénu et Longuet. *Rev. d. Chir.* Bd. 24. 1901.
180. Opitz, Diskussion zu einem Vortrage von Emanuel, s. d.
181. Derselbe, Über Adenomyome und Myome der Tuben und des Uterus nebst Bemerkungen über die Entstehung von Ovarialgeschwülsten. *Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin.* 23. Febr. 1900. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* Bd. 42.
182. Orloff, Zur Genese der Uterusmyome. *Zeitschr. f. Heilk.* 1895. Bd. 16. S. 311.
183. Orth, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. II. Berlin 1893.
184. Orthmann, Teratom der Tube. *Verhandl. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin.* 11. Juli 1902. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* Bd. 48. Heft 2.
- 184a. Derselbe, Über Embryoma tubae. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1904. Bd. 53. Heft 1.
185. Paget, *Surgical pathologic.* II. pag. 84. 1853.
176. Peham, Das traubige Sarkom der Cervix uteri. *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.* 1903. Bd. 18. S. 191.
187. Derselbe, Aus akzessorischen Nebennieren entstandene Ovarialtumoren. *Monatsschrift f. Geb. u. Gyn.* 1899. Bd. X. S. 685.
188. Pépère, Tumeur primitive de foie originaire des germes aberrants de la capsule surrénale. *Arch. d. méd. expér. et d'anat. pathol.* Bd. 14.
189. Peters, Die Urniere und ihre Beziehung zur Gynäkologie. *Volkmanns Samml. klin. Vortr.* 1897. Nr. 95.
- 189a. Derselbe, Über pathologische Cölomepithel-Einstülpungen bei menschlichen Embryonen. *Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Gyn. zu Leipzig* 1897. Bd. 7. S. 524.
190. Pfannenstiel, Über Adenomyome des Genitalstranges. *Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Gyn. zu Leipzig* 1897. Bd. 7. S. 195.
191. Derselbe, Die Erkrankungen der Ovarien in Veits Handb. d. Gynäkol. Bd. 3. Wiesbaden 1898.
192. Derselbe, Die Genese der Flimmerepithelgeschwülste des Eierstocks. *Arch. f. Gyn.* 1891. Bd. 40. S. 363.
193. Pforte, Über entzündliche Schleimhauteinsenkungen in die Gebärmutterwand. *Inaug.-Diss.* Berlin 1903.
194. Pick, Ein neuer Typus des voluminösen paroophoralen Adenomyoms; zugleich über eine bisher nicht bekannte Geschwulstform der Gebärmutter (Adenomyoma psammopapillare) und über totale Verdoppelung des Eileiters. *Arch. f. Gyn.* Bd. 54.
195. Derselbe, Die Adenomyome der Leistengegend und des hinteren Scheidengewölbes, ihre Stellung zu den paroophoralen Adenomyomen der Uterus und Tubenwand von Recklinghausens. *Arch. f. Gyn.* 1899. Bd. 57. S. 461.
196. Derselbe, Über die epithelialen Keime der Adenomyome des Uterus und ihre histologische Differentialdiagnose. *Arch. f. Gyn.* 1900. Bd. 60.
197. Derselbe, Ist das Vorhandensein der Adenomyome des Epoophoron erwiesen? *Zentralbl. f. Gyn.* 1900. Bd. 15. S. 389.

198. Pick, Über Adenomyome des Epoophoron und Paroophoron (mesonephrische Adenomyome. Virch. Arch. 1899. Bd. 156. S. 507.
199. Derselbe, Die Marchandschen Nebennieren und ihre Neoplasmen nebst Untersuchungen über glykogenreiche Eierstocksgeschwülste. Arch. f. Gyn. 1901. Bd. 64. S. 678.
200. Derselbe, Über Hidradenome und Adénoma hidradenoides. Virch. Arch. 1904. Bd. 175. S. 312.
201. Derselbe, Über eine besondere Form nodulärer Adenome der Vulva. Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 71. S. 347.
202. Derselbe, Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten. Über Struma thyreoidea ovarii aberrata. Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. 1902. Bd. 1. S. 135.
203. Derselbe, Zur Kenntnis der Teratome. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 51.
- 203a. Derselbe, Über Adenocystoma papilliferum vulvae polyposum. Arbeit. aus dem path.-anat. Institut zu Tübingen, zugleich Festschr. f. E. Neumann. 1904. Bd. 4. S. 270.
- 203b. Pollak, Die Scheidencysten in ihrer Beziehung zum Gartnerschen Gange. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 52. S. 428.
204. Poll, Allgemeines zur Entwicklungsgeschichte der Zwischenniere. Anat. Anz. 1904. Bd. 25. S. 16.
- 204a. Poupinel, Des Kystes du vagin. Revue de Chir. Paris 1889. Tome 9. pag. 553, 657.
205. Pozzi, Traité de gynécologie Edit. III. 1897. pag. 886.
206. v. Preuschen, Über Cystenbildung in der Vagina. Virch. Arch. 1877. Bd. 70. S. 111.
207. v. Recklinghausen, Über die Adenomyome des Uterus und der Tube. Wiener klin. Wochenschr. 1895 (?). Zit. nach Schiökele.
208. Derselbe, Die Adenomyome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung, ihre Abkunft von Resten des Wolffschen Körpers. Berlin 1896.
209. Derselbe, Über die Adenocysten der Uterustumoren und Überreste des Wolffschen Organs. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 825.
210. Derselbe, Cystisches Adenofibrom aus der Basis des rechten Labium majus. Naturwiss. med. Verein in Strassburg. Dez. 1898. Wien. klin. Wochenschr. 1899. S. 16.
211. v. Recklinghausen, Über Adenomyom des Ligamentum rotundum. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. zu Frankfurt 1896.
212. Reiss, Über Enchondroma ovarii. Inaug.-Diss. Berlin 1882.
213. Retterer, Sur la morphologie et l'évolution de l'épithélium du vagin des mammifères. Compt. rend. de la soc. de biol. 1892. pag. 101, 556.
- 213a. Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1904.
214. Ricker, Beiträge zur Ätiologie der Uterusgeschwülste. Virchows Arch. 1895. Bd. 42. S. 193.
215. Derselbe, Beiträge zur Ätiologie der Uterusgeschwülste. Virch. Arch. Bd. 142. Heft 2.
216. Rieder, Über die Gartnerschen (Wolffschen) Kanäle beim menschlichen Weibe. Virch. Arch. 1884. Bd. 96. S. 100.
- 216a. Rieländer, Das Paroophoron. Habilit.-Schr. Marburg 1904.
217. Ries, Eine neue Operationsmethode des Uteruskarzinoms. Zweiter Beitrag. Zeitschrift f. Geb. u. Gyn. 1897. Bd. 37. S. 518.
218. Derselbe, Nodular forms of tubal disease. Journ. of exper. med. 1897. Vol. 2. Nr. 4.
219. Derselbe, Die Beckenlymphdrüsen bei Uteruskarzinom. Gyn. Ges. zu Chicago 16. Jan. 1903. Ref. in Mon. f. Geb. u. Gyn. Bd. 18. S. 183.
220. Ritchie, Zit. von Kleinhaus in Veits Handb. d. Gyn. Wiesbaden 1899. Bd. 3. S. 745.
221. Rokitansky, Lehrb. d. pathol. Anat. 1861. Bd. 3. S. 381.

222. Rosinski, Lymphangiektatisches Adenomyom des Ligamentum rotundum. Zentralbl. f. Gyn. 1899. Nr. 52.
223. Rossa, Über akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. Verh. d. deutsch. Ges. f. Gyn. zu Leipzig 1897. Bd. 7. S. 514.
224. Derselbe, Über akzessorisches Nebennierengewebe im Ligament. latum. Arch. f. Gyn. 1898. Bd. 56. S. 296.
225. Derselbe, Die gestielten Anhänge des Ligamentum latum. Berlin 1899.
- 225a. v. Rosthorn, Demonstration von selteneren Formen von Myoma uteri. Mittelh. rhein. Gesellsch. f. Gyn. Sitz. am 2. Juli 1904. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 20. S. 1151.
- 225b. Rössle, Die Rolle der Hyperämie und des Alters in der Geschwulstbildung. Münchn. med. Woch. 1904. Nr. 30—32.
226. Roth, Akzessorische Nebennieren. Korrespondenzbl. d. Schweizer Ärzte 1889. Jahrg. 19. S. 146.
- 226a. Derselbe, Festschr. zur Feier des 300jähr. Bestehens der Universität Würzburg, gewidmet von der Universität Basel 1882.
- 226b. Rothe, Zwei solide Ovarialembryome. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 19. S. 799.
227. Roux, Beiträge zur Entwicklungsmechanik des Embryo. Virch. Arch. 1888. Bd. 114. S. 113.
- 227a. Ruckert, Über Cystennieren und Nierencysten. Arbeit. aus dem königl. pathol. Institut in Göttingen W.-S. 1902. Berlin 1903. S. 93.
- 227b. Derselbe, Die oberen kardialen Ösophagusdrüsen. Virch. Arch. 1904. Bd. 177. S. 577.
228. Rückert, Zit. nach Minot, s. d.
229. Ruge, C., Die Erosion und das Ektropium, sowie über die Herkunft des Zylinderepithels an der Vaginalportion bei Erosion. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1880. Bd. 5. S. 248.
230. Derselbe, Über die Erosionen an der Vaginalportion, sowie ein kritischer Überblick über deren Literatur. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1882. Bd. 8. S. 405.
- 230a. Derselbe, In Winters Lehrbuch der gynäkologischen Diagnostik. Leipzig 1896.
231. Ruge, C., und Veit, Zur Pathologie der Vaginalportion. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1878. Bd. 2. S. 415.
232. Ruge, Hermann, Über einen Fall von mächtiger retroperitonealer Dermoidcyste beim Manna. Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1903. Bd. 34. S. 143.
233. Sacerdotti und Frattin, Über die heteroplastische Knochenbildung. Experimentelle Untersuchungen. Virch. Arch. 1902. Bd. 168.
234. Salvioli, Della struttura dell' epitelio vaginale della coniglia e della modificazione che vi avvengono nella gravidanza. Atti di R. Acad. d. Torino. Bd. 26. pag. 551.
235. Sanger, Dermoid des Beckenbindegewebes. Arch. f. Gyn. 1890. Bd. 37. S. 100.
236. Saxer, Zahn im Ovarium. Verh. d. deutsch. path. Gesellsch. 4. Tagung zu Hamburg 1901. S. 202.
- 236a. Derselbe, Ein Beitrag zur Kenntnis der Dermoide und Teratome. Beitr. z. allgem. Path. u. pathol. Anat. 1902. Bd. 31. S. 452.
237. Schaffer, Die oberen kardialen Ösophagusdrüsen und ihre Entstehung. Virch. Arch. 1904. Bd. 177. S. 181.
- 237a. Derselbe, Histologie menschlicher Organe. Sitzungsber. d. Wien. Akad. Bd. 106. Abt. III.
238. Schäffer, Zur Lehre von den menschlichen Missbildungen. Arch. f. Gyn. 1897. Bd. 53. S. 15.
239. Schaper, Über einige Fälle atypischer Linsenentwicklung unter abnormen Bedingungen. Ein Beitrag zur Phylogenie und Entwicklung der Linse. Anat. Anz. 1904. Bd. 24. Nr. 12.

240. Schickele, Weitere Beiträge zur Lehre der mesonephrischen Tumoren. *Hegars Beitr. f. Geb. u. Gyn.* 1902. Bd. 6. S. 449.
241. Derselbe, Über die Herkunft der Cysten der weiblichen Adnexe, ihre Anhangsgebilde und die Adenomyome des lateralen Tubenabschnittes. *Virch. Arch.* 1902. Bd. 169. S. 44.
- 241a. Derselbe, Die Lehre von den mesonephrischen Geschwülsten. Zusammenfassen des Referat. *Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat.* 1904. Bd. 15. S. 261.
242. Schmitt, Onderzoekingen betreffende het Ovarium der Selachier. *Proefschrift Leiden* 1898.
243. Schmorl, Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.* 1891. Bd. 9. S. 523.
244. Schreiner, Über die Entwickelung der Amniotenniere. *Zeitschr. f. wissenschaft. Zoologie.* 1902. Bd. 71. Heft 1.
245. Schridde, Über Magenschleimhautinseln vom Bau der Kardiadrüsenzzone und Fundusdrüsenregion und den Ösophagealen Kardialdrüsen gleichende Drüsen im obersten Ösophagusabschnitt. *Virch. Arch.* 1904. Bd. 175.
246. Schroeder, Handbuch der Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane. 8. Aufl. Leipzig 1887. S. 335.
247. Schuchardt, Über Sarkom der Scheide beim Kinde mit Demonstration. *Verh. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn.* 2. Tagung zu Halle 1888.
- 247a. Schwalbe, Über die Schufferschen Magenschleimhautinseln der Speiseröhre. *Virch. Arch.* 1905. Bd. 179. S. 60.
248. Seydel, Ein Enchondrom des Uterus. Ein Beitrag zur Genese der Mischtumoren des Uterus. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1901. Bd. 45. Heft 2.
249. Derselbe, Lipomyofibroma myomatous uteri. Ein Beitrag zur Kenntnis der fetthaltigen Uterusgeschwülste mit einem Zusatz von R. Meyer. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1908. Bd. 50. Heft 2.
250. Shouwman, *Ned. Tijdschr. v. Verloesk. u. Gyn.* Bd. 2. S. 235. Zitiert nach einer gefälligen schriftlichen Mitteilung von H. Treub in Amsterdam.
251. Sick, Flimmerepithelcysten in der Nebennierenkapsel und in einer Beckenlymphdrüse 1903. *Virch. Arch.* Bd. 172. S. 468.
252. Stangl, Demonstration eines Tumors aus chromaffinen Nebenorganen des Sympathikus. *Wien. klin. Wochenschr.* 1902. S. 614.
253. Derselbe, Zur Pathologie der Nebenorgane des Sympathikus. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.* V Tagung zu Karlsbad 1902.
254. Stecksén, Befund von Adenomknötchen an Nebennieren und von akzessorischen Nebennieren bei Erwachsenen. *Arbeit. aus dem path. Institut zu Tübingen.* Bd. 3.
255. Stein, Beiträge zur Kenntnis der Entstehung des Gebärmutterkrebses. *Monatschr. f. Geb. u. Gyn.* 1903. Bd. 17. S. 209.
- 255a. Derselbe, Über adenomatöse Wucherungen der Tubenschleimhaut bei chronischer Tuberkulose und Gonorrhöe der Tube. *Monatschr. f. Geb. u. Gyn.* 1903. Bd. 17. S. 1111.
- 255b. Steinert, Über die embryoiden Geschwülste der Keimdrüsen und über das Vorkommen chorionepithelartiger Bildungen in diesen Tumoren. *Virch. Arch.* 1903. Bd. 147. S. 232.
256. Stöhr, Die Entwickelung des menschlichen Wollhaares. *Separ. a. d. Sitzungsber. d. phys. med. Ges. in Würzburg.* 1902. Ref. von Barfurth, a. d.
257. Strahl und Grundmann, Versuche über das Wachstum der Keimblätter beim Hühnchen. *Anat. Anz.* 1902.
258. Switalski, Über ein zwischen den Blättern des breiten Mutterbandes bei einem neugeborenen Mädchen gefundenes Ektodermalgebilde. *Monatschr. f. Geb. u. Gyn.* 1899. Bd. 9. S. 620.
259. Derselbe, Über das Verhalten der Urnierenreste bei weiblichen Embryonen und Kindern. *Sep.-Abdr. a. d. Anzeig. d. Akad. d. Wiss. in Krakau.* Mai 1893.

- 259a. Szili, Ein Fall von Adenofibrom des Lig. rot. *Monatsschr. f. Geb. u. Gyn.* 1902. Bd. 16. S. 979.
260. Tangl, Beiträge zur Kenntnis der Bildungsfehler der Urogenitalorgane. *Virch. Arch.* 1889. Bd. 118. S. 414.
261. Testut, *Traité d'anatomie* Paris 1895. pag. 634.
262. Targett, *Transact. of the obstet. soc. London.* Vol. 39.
263. Thumim, Über die adenomatöse Hyperplasie am cervikalen Drüsenanhang des Gartnerschen Ganges. *Arch. f. Gyn.* 1900. Bd. 61. S. 15.
264. Tobler, Über einen Fall von Cyste des Müllerschen Ganges. *Beitr. z. allg. Path. und path. Anat.* 1903. Bd. 34. S. 189.
265. Traina, Über Transplantationen von Embryonalgeweben ins Ovarium und die Bildung von Ovarialcysten. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 1902. Bd. 13. S. 49.
266. Ulrich, *Anat. Untersuchungen über Nebennieren.* In.-Diss. Jena 1895.
267. Derselbe, *Anat. Untersuchungen über ganz und partiell verlagerte und akzessorische Nebennieren etc.* *Beitr. z. anat. Pathol. und pathol. Anat.* 1895. Bd. 13. S. 589.
268. Unna, *Hautkrankheiten in Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von J. Orth.* Berlin 1894.
269. Vassmer, Über einen Fall von Persistenz des Gartnerschen Ganges in Uterus und Scheide. *Arch. f. Gyn.* 1900. Bd. 60. S. 1.
270. Derselbe, Über Adenom- und Cystadenombildung mesonephrischer Herkunft im Ovarium und Uterus. *Arch. f. Gyn.* 1901. Bd. 64. S. 78.
271. J. Veit, *Handbuch der Gynäkologie.* Wiesbaden 1897.
272. Derselbe, *Zur normalen Anatomie der Portio vaginalis uteri.* *Zeitschr. f. Geb. und Gyn.* 1880. Bd. 5. S. 232.
- 272a. Derselbe, *Zur Erosionsfrage.* *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1882. Bd. 8. S. 77.
273. Veith, *Vaginalepithel und Vaginaldrüsen.* Inaug.-Diss. Breslau 1889 und *Virch. Arch.* 1889- Bd. 117.
274. Vignard, *Tumeur solide de l'ovaire à fibres striées chez une jeune fille de dix-sept ans.* *Bull. d. l. Société d'Anat.* Bd. 64. pag. 33.
275. Swale Vincent, The carotid gland of mammalia and its relation to the suprarenal capsula, with some remarks upon internal secretion on the phylogany of the latter organ. *Anat. Anz.* 1900. Bd. 18.
276. Virchow, *Pathologische Neubildung von quergestreiften Muskelfasern.* *Verh. d. physik. med. Ges. z. Würzburg* 1850. Bd. 1. S. 189.
277. Derselbe, *Die krankhaften Geschwülste.* Berlin 1863.
278. Waldeyer, *Eierstock und Ei.* Leipzig 1870.
279. Derselbe, *Die Geschlechtszellen in Hertwigs Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere.* Jena 1903.
- 279a. Wallmann, *Über akzidentelle Bildungen physiologischer Gewebe.* *Zeitschr. d. Ges. d. Ärzte in Wien* 1859. 15. Jahrg. S. 17.
280. Walthard, *Zur Ätiologie der Ovarialadenome.* *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1903. Bd. 49. S. 233.
- 280a. Derselbe, *Über Struma colloid cystica im Ovarium.* *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* 1904. Bd. 50. Heft 3.
281. Weiss, *Zur Kenntnis der von versprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Geschwülste.* In.-Diss. Königsberg 1898.
282. Werth, *Demonstration dreier eigentümlicher durch Laparotomie gewonnener Parovarialtumoren.* *Münch. med. Wochenschr.* 1895. Nr. 32. S. 765.
- 282a. Werth und Grusdew, *Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur.* *Arch. f. Gyn.* 1898. Bd. 55. S. 325.
283. Wertheim, *Über Lymphdrüsenmetastasen bei Uteruskarzinom.* *Verh. d. Ges. f. Geb. u. Gyn. z. Berlin* 14. Nov. 1902. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* Bd. 48. Heft 3.

284. Widmer, Über Scheidendrüsen und Scheidencysten. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 1903. Bd. 8. S. 106.
285. Wiesel, Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere. Anat. Hefte 1902. Bd. 19. Heft 3.
286. Derselbe, Über die Entwicklung der Nebenniere des Schweines, besonders der Marksubstanz. Anat. Hefte. Heft 50. S. 115.
287. Derselbe, Diskussion zu Stangls Demonstration s. d.
288. Derselbe, Akzessorische Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. Wien. klin. Wochenachr. 1898. Nr. 18.
289. Williams, Papillomatous tumors of the ovary John Hopk. Hosp. Rep. vol. III. No. 1. 1892.
290. Wilms, Die Mischgeschwülste. Leipzig 1899—1902.
- 290a. Derselbe, Über Dermoide und Teratome. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1895. Bd. 55.
291. Derselbe, Multiple Embryome des Ovarium. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1899. Bd. 9. S. 585.
292. Derselbe, Ovarialembryome. Martins Handb. d. Krankh. d. weibl. Adnexorg. II. Leipzig 1899.
- 292a. Derselbe, Wachstum embryonaler Implantationen und Geschwulstbildung. Verh. d. Deut. path. Gesellsch. 8. Tagung zu Breslau 1904.
293. Wülfing, Zur Pathologie der Geschwulstbildung im weiblichen Geschlechtsapparat. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1901. Bd. 44. S. 1.
294. Wulkow, Über einen Fall von multiplen Embryonen des Ovarium. Inaug.-Diss. Marburg 1901.
295. Zenker, Arch. f. path. Anat. 1861. cit. n. Hyrtl.
296. Ziegler, Lehrbuch d. allg. Path. u. path. Anat. 10. Aufl. Jena 1901.

Einleitung.

Wenn ich der freundlichen Aufforderung gerne nachkomme, über obiges Thema einen Bericht für die „Ergebnisse“ zu erstatten, so werde ich zwar die bei Föten und Kindern gefundenen sicher embryonalen Einschlüsse in den Vordergrund zu stellen suchen, muss aber in diesem „absichtlich weit gefassten Thema“ auch eine Reihe von hypothetischen embryonalen Gewebseinschlüssen berücksichtigen, auf welche die Autoren gewisse Tumoren mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit zurückführen. Wollte ich jedoch alles im einzelnen aufzählen, was in dieser Weise gedeutet worden, so würde das Bände füllen, weshalb eine Beschränkung in der Auswahl des Stoffes in erster Linie geboten erscheint. Aber auch für Vollständigkeit in der Kasuistik der wirklich embryonalen Gewebseinschlüsse kann ich leider nicht Gewähr leisten, da diese nur selten durch systematische Untersuchungen zutage gefördert worden sind und infolgedessen in der Literatur versteckt liegen und weder jemals in den Jahresberichten noch in anderen Werken unter besonderen Rubriken aufgeführt sind.

Eine strenge Einteilung der „embryonalen Gewebseinschlüsse“ lässt sich bisher nicht durchführen, weil uns unsere Kenntnisse insbesondere über das Schicksal verirrter Keime im Stiche lassen; jedoch

lässt der Ausdruck „embryonale Gewebseinschlüsse“ verschiedene Deutung zu, je nachdem man das Eigenschaftswort „embryonal“ auf das „Gewebe“ oder auf den „Einschluss“ bezieht, so dass wir verpflichtet wären nicht nur die im embryonalen Leben an fremden Orten eingeschlossenen Gewebe sondern auch die an richtigem Orte liegenden, aber embryonal gebliebenen Gewebe zu berücksichtigen. Hier kämen aber ausser den Gewebsverirrungen oder Aberrationen auch die abnorme Persistenz embryonaler Gewebe oder Organreste, und die hypothetische Keimausschaltung und Differenzierungshemmungen in Betracht. Diese Einteilung ist zwar nicht mit voller Strenge durchzuführen, aber sie genügt dem praktischen Bedürfnis der Gegenwart. Eine Reihe von allgemeineren Gesichtspunkten musste dem Thema eingeflochten werden, um über einzelne Begriffe die Verständigung anzubahnen, welche bei der relativen Neuheit unseres Themas noch fehlt. — Manches davon freilich bleibt Frage der Zukunft.

Es konnte nicht vermieden werden einzelnen speziellen und allgemeinen Fragen der Entwicklungsgeschichte etwas ausführlicher Rechnung zu tragen, so weit diese nicht gerade als Anfangsgründe bekannt sein dürften. Manche dieser Fragen, welche das Grenzgebiet der Embryologie und Pathologie betreffen, sind leider nicht ohne zahlreiche Abbildungen und ohne eigene Studien des Lesers leicht verständlich zu machen, sie liessen sich jedoch nicht umgehen und dürften selbst dem Kenner der Entwicklung der weiblichen Genitalien nicht unwillkommen sein. — Die einzelnen Unterabteilungen unserer Einteilung ersieht man aus vorstehendem Inhaltsverzeichnis.

Dem Charakter der „Ergebnisse“ entsprechend hat sich Verfasser nicht mit einem objektiven Referat begnügen können; speziell in der Adenomyomfrage hat er den eigenen, vielfach gegen früher veränderten Standpunkt natürlich unter Berücksichtigung entgegengesetzter Meinungen in den Vordergrund gerückt. — Die früher von ihm als Versprengungen gedeuteten Hornepithelperlen „Ektodermcysten“ hat Verfasser nunmehr als Degenerationsmetaplasie umzudeuten sich verpflichtet gefühlt. In der Besprechung der mesodermalen Mischgeschwülste und Teratome glaubt schliesslich Verfasser mit seiner teilweise abweichenden Auffassung zur Klärung nicht unwesentlich beitragen zu können.

I. Abnorme Persistenz von Organen und Geweben aus dem Embryonalleben.

In dieser Fassung kann kaum ein Missverständnis aufkommen; Es handelt sich also um Organe und Gewebe, welche nur beim Embryo vorkommen, normalerweise zugrunde gehen und abnormerweise per-

sistieren. — Sie persistieren aber nicht als Gewebe von embryonalem Zellcharakter, sondern sie wachsen und differenzieren sich aus, so weit es ihnen von Haus aus möglich ist. Also nicht der embryonale Charakter dieser Organe und Gewebe, sondern ihre abnorme Persistenz gibt uns Veranlassung, sie hier zu erörtern.

A. Abnorm persistente Organreste.

Im Laufe unserer Erörterungen werden wir verschiedentlich Gelegenheit haben, die in den weiblichen Genitalien persistierenden embryonalen Organreste, nämlich den Wolffschen Körper und den Wolffschen und den Gartnerschen Gang bei der Deutung gewisser Tumoren und cystischen Gebilde in Konkurrenz mit anderen, namentlich mit versprengten Organteilen treten zu sehen. Aber nicht aus diesem Grunde allein scheint es angebracht, diese persistenten embryonalen Organreste einer freilich kurzen Betrachtung zu unterziehen, sondern es wird dies auch geboten durch das Interesse, welches diese Gebilde an sich beanspruchen; denn sie haben keinerlei physiologisch funktionelle Bedeutung, nachdem die Urnierenfunktion erloschen und dennoch wachsen sie gelegentlich im gleichen Schritt, wie die übrigen Genitalien und können sogar ansehnliche Neubildungen liefern. Die Übergänge zwischen den normalerweise und abnorm persistenten Organresten sind so fließend, dass eine Grenze nicht aufstellbar ist; daher soll auch der normalen Persistenz kurz gedacht werden.

Es sei nun vorausgeschickt, dass uns hier nicht die Entwicklung interessiert, noch die Möglichkeit einer Versprengung von Teilen dieser Organe, womit wir uns weiter unten beschäftigen werden, sondern lediglich das Schicksal der Organreste an normaler Stelle im späteren Leben. Von der Urniere verbleibt das Epoophoron (Waldeyer [278]) früher Parovarium genannt, bekanntlich stets erhalten und liegt zwischen den Blättern der Mesosalpinx und Mesovarium. Die aus ihnen entstehenden, altbekannten Parovarialcysten haben für uns hier kein besonderes Interesse; sie können bei Erwachsenen (A mann [6]) und bei Neugeborenen (R. Meyer [168]) papilläre Vorsprünge haben; daher ist Kossmanns (118) Versuch wegen der Papillenbildung die Parovarialcysten in Hydroparasalpingen umzudeuten nicht gerechtfertigt. — Dass aus den Epoophoronresten gelegentlich auch Karzinom entstehen kann, ist wohl klar, aber scheinbar sehr selten; ebenso traubenförmiges Kystom und Adenosarkom (Werth [282]). — Möglicherweise werden die Tumoren auch zuweilen mit Ovarialtumoren verwechselt; Verf. selbst kennt zwei Fälle von intraligamentären Karzinomen (papilläre Kystome), welche für Ovarialtumoren gehalten waren. Auffallend war in beiden Fällen der starke Gehalt der Cystenwand an glatter Musku-

latur¹⁾. Auch Adenofibrome des Epoophoron sind bekannt, auf welche wir jedoch ebenso wie auf die Adenofibrome des Paroophoron weiter unten bei den Adenomyomen zurückkommen werden.

Mehr Interesse beanspruchen neuerdings die Überreste des Wolffschen Ganges, auch Gartnerscher Gang genannt. Dieser Kanal erleidet schon in der zweiten Hälfte des Fötallebens einen starken Rückgang in seinem medial vom Epoophoron gelegenen Teile; die Persistenz im weiteren Verlauf gehört also nicht zur Norm. Im Ligament. latum und im Parametrium sind seine Reste sogar ziemlich selten, können aber hier schon im Fötalleben erhebliche cystische Degeneration unter starker Verdickung der Wand erfahren (R. Meyer [154]).

Im Uterus verläuft nach übereinstimmender Aussage der Autoren (Dohrn [48], Rieder [216], Fischel [56], Klein [107—110], R. Meyer [148, 154 u. 156], v. Maudach [143]) der Kanal selten im Corpus, sondern meist erst vom inneren Muttermund an durch die Cervixseitenwand und durch das seitliche Vaginalgewölbe in die Vagina, stets in der Vaginalwand selbst gelegen, nicht wie Klein und Groschuff sagen „neben der Vagina“ oder paravaginal. — Während man früher annahm, dass der Kanal stets schon im obersten Teil der Vagina endigte, ist neuerdings der weitere Verlauf in der seitlichen Vaginalwand bis zur Ausmündung im Hymen meist in Bruchstücken, in einigen Fällen sogar im ununterbrochenen Verlauf nachgewiesen worden (Klein, R. Meyer). Bei Erwachsenen ist der Verlauf in der Vaginalwand neuerdings ebenfalls nachgewiesen worden (Vassmer [269]). Der cervikale Abschnitt ist stets, ja zuweilen sogar bis in den obersten Teil der Vagina hinein dilatiert und mehr oder weniger stark verzweigt; dieser Teil von früheren Autoren als Homologon der Samenblase angesehen, ist richtiger als das Homologon der Ampulla vasis deferentis zu betrachten und wird von R. Meyer (168) demnach auch als Ampulle des Gartnerschen Ganges bezeichnet. Die Homologie ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie sich an einem abnormerweise persistenten Organe erst zu einer Zeit entwickelt, in welcher dieses Organ normalerweise bereits völlig verschwunden zu sein pflegt und keinerlei funktionellen Wert besitzt.

Es ist dieses von grosser Wichtigkeit für unsere Auffassung dieser Organreste; es wird nämlich durch die Ausbildung des Wolffschen Ganges in einer dem männlichen Homologon ähnlichen Weise bewiesen, dass die abnorm persistenten Organe nicht den embryonalen Gewebscharakter behalten, sondern sich ausdifferenzieren, soweit wie es überhaupt möglich ist. Schon aus dem gelegentlichen Schritthalten mit den übrigen Organen, welche bekanntlich ein ausserordentliches Längen-

1) Verf. verdankt diese Fälle Herrn Prof. Dr. Mackenrodt und Dr. Rumpf.

wachstum zeigen, könnte man entnehmen, dass die abnorme Persistenz nicht ohne Differenzierung einhergehen werde, aber die Ausbildung einer Ampulle beweist dieses zur Evidenz.

Hieraus erkennen wir also, dass die abnorm persistenten Organe keine embryonalen Gewebe bleiben, daher auch als solche keine besondere Prädisposition zur Tumorbildung oder besonderen Entartung zu haben brauchen, wie seit Cohnheim vielfach hypthetisch angenommen wird.

Über den Bau dieser Ampulle wäre hervorzuheben, dass schon bei Neugeborenen besondere Gebilde daran vorkommen, drüsenschlauchartige gewundene enge Kanälchen und kleine Acini, welche R. Meyer als Drüsen auffasst und zwar als ein pathologisches Produkt, weil sie beim Manne, selbst beim Erwachsenen nur ausnahmsweise vorkommen, also nicht zur normalen Homologie gehören.

Während nun früher einzelne Cysten (Literatur s. b. G. Klein [109] und bei Pollak [203 b]) im Parametrium, in der Cervix und in der Vaginalwand und im Hymen das Interesse der Pathologen an dem persistierenden Wolffschen, Gartnerschen Gange nur im geringen Grade erwecken konnten und nur wenige Fälle wie das bekannte cystische Myom von Breus (32) einige Beachtung fanden, so sind neuerdings auch Adenom, Adenomyom und Karzinom an dem persistenten Gartnerschen Kanal bekannt geworden.

Die anatomische Diagnose auf Cysten und Tumoren des Gartner stützt sich vornehmlich auf die Lage und gelegentlich in der Cervix auf den ziemlich charakteristischen Anhang von Ausläufern und Drüsen der Ampulle, schliesslich auch, wenn nachweisbar, auf den Zusammenhang mit dem normal gebliebenen Teil des Gartner. Dagegen lassen bei Cysten sowohl der Bau der Wandung, als das Aussehen der Epithelien völlig im Stich; mit Recht betont Vassmer dieses auch für die Vaginalcysten, da in seinem Falle das Epithel im vaginalen Abschnitt des Kanals sehr wechselnd war an Form, Schichtung usw. Ebensolche erhebliche Differenzen konnte R. Meyer (147) auch schon bei älteren Föten nachweisen (s. Fig. 1). Auch hat Verf. bei einer Erwachsenen (Portiokarzinom aus Prof. Dr. Mackenrodts Klinik) Reste des Kanals in der Vagina teils mit Zylinderepithel und an einer cystisch dilatierten Partie mit Plattenepithel ausgekleidet gefunden¹⁾.

Von den cystischen Formen verdient in entwicklungsgeschichtlicher und klinischer Beziehung die Persistenz eines Urogenitalganges (Tangl [260] bei einer Erwachsenen, R. Meyer [155] bei einer

¹⁾ Andererseits hat Verf. aus Prof. Mackenrodts Klinik kürzlich eine hühnereigrosse Cyste der vorderen Vaginalwand oberes Drittel erhalten, welche nur einschichtiges Zylinderepithel besass.

Neugeborenen); es persistiert hierbei die Uterereinmündung in den Wolffschen Gang und dieser wird eventuell durch Urinsekretion cystisch dilatiert.

Die Adenome an der Ampulle des Gartner bestehen aus dendritisch verzweigten oder stark geschlängelten engen Kanälen und haben ein sehr charakteristisches Aussehen (R. Meyer [148 u. 168], Thumim [263]). In einzelnen Fällen verzweigen sich die Kanäle weitläufig dendritisch, in anderen liegen enge gewundene regenwurmformige Kanäle mit niedrigem, meist blassem Epithel in Haufen mit sehr geringem Zwischengewebe. Diese beiden verschiedenen Arten der Wucherung sind schon bei Neugeborenen zuweilen angedeutet durch das Überwiegen langgestreckter dendritischer Schläuche in einem Falle und in anderen Fällen durch das Auftreten enger, gewundener Röhren.

Als Adenomyome des Gartner sind die von Landau und Pick (127—129) und von Josephson (98) beschriebenen und als mesonephrische Adenomyome gedeuteten Fälle anzusehen (R. Meyer [168], Frankl [62]), da Urnierenkanälchen nicht in der Cervix vorkommen, während die Reste der Ampulle in der Cervix in jedem fünften Uterus zu finden sind.

Als Karzinom des Gartner ist ein Fall von Höbne (91) wegen seiner Lage in den inneren Schichten des Corpus nicht aufrecht zu erhalten; ausserdem ist nur ein Fall (R. Meyer [168]) bekannt, in welchem ein Gartnerscher Gang in der Seitenwand der Cervix adenomatöse Wucherungen zeigt, welche weiter unten nach der Portio zu in papillomatöse Wucherungen übergehen. Dieses ist bisher als der einzige sichere Fall von Karzinom des Gartner bekannt; auch in den männlichen Samenblasen und Ampullen sind die Tumoren selten. Jedenfalls ist eine besondere Disposition zur Tumorbildung an den persistierenden Resten der Urniere und des Wolffschen Ganges sicher nicht vorhanden.

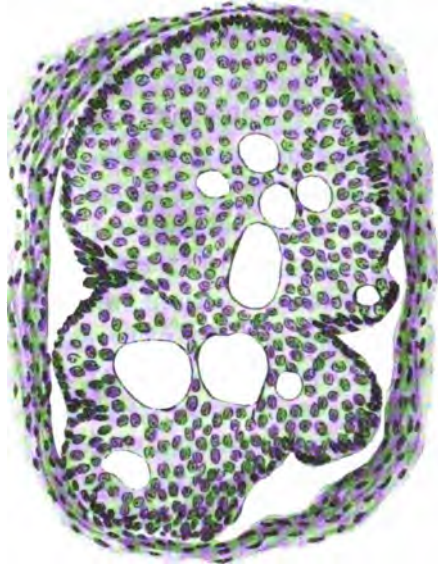


Fig. 1.

Querschnitt durch den Wolffschen (Gartnerschen) Gang in der Cervix. Das Lumen des Ganges durch Zellproliferation verlegt. Die Lumina sind Vakuolen. (Fötus von 7 Monaten.)
Sign. 136. 22. Vergr. Leitz-Obj. 6. Ok. 1.

B. Abnorme Persistenz embryonaler Gewebe.

An die Persistenz embryonaler Organreste schliessen wir die abnorme Persistenz embryonaler Gewebsreste. Um keine Missverständnisse aufkommen zu lassen, so soll hier nicht die Rede sein von einer Persistenz abnormer embryonaler Gewebe, was etwa auf eine „Keimausschaltung“ im Sinne der Differenzierungshemmung (Wilms) oder auch auf Dysplasie im Sinne einer Differenzierung in abnormer Richtung hinauskommt, sondern umgekehrt wollen wir sprechen von abnormer Persistenz normaler embryonaler Gewebe, welche normalerweise verschwinden.

Wir werden hier weder der gehemmten, noch verspäteten, noch der abnormen Differenzierung gedenken.

Die Persistenz, welche wir im Auge haben, betrifft also nur embryonale Gewebe, welche normalerweise zugrunde gehen und nur ausnahmsweise und inselweise persistieren. Dieses haben sie also mit den oben besprochenen Persistenzen von Organresten des Embryo gemeinsam.

Schliesslich weisen wir auf das eingangs Gesagte zurück, dass nämlich die Gewebe nicht embryonal bleiben, sondern dass sie sich weiter differenzieren, ebenso wie wir das bei den abnorm persistenten Organen des Embryo zeigten. Also nicht die Gewebe sind abnorm, sondern ihre Persistenz. Solche Inseln von Geweben, welche aus dem Embryonalleben her persistieren, erscheinen als Heterotopien und können im postfötalen Leben auch als solche bezeichnet werden, obgleich sie im Fötalleben ganz am Platze sind.

Wo nämlich zwei verschiedene Arten von Epithelien aufeinander stossen, da verschieben sich normalerweise die während des frühen Fötallebens bestehenden Grenzen im weiteren Verlaufe der Entwicklung und auch postfötal zu Ungunsten der einen Epithelart in der Weise, dass sie von der anderen überwuchert oder verdrängt wird.

Meist wird das drüsenbildende Zylinderepithel von dem vielschichtigen Plattenepithel direkt überzogen und schliesslich erstickt, so dass es spurlos verschwindet. Zuweilen aber bleiben Inseln des unterliegenden Gewebes erhalten und bilden die genannten scheinbaren Heterotopien.

Man könnte diese Abnormalität nicht mit Unrecht eine Entwicklungshemmung nennen, insofern die Vernichtung der einen Epithelart nicht zum normalen Ende geführt wird; aber nicht eine Hemmung in der Differenzierung einer Zellart. Bei letzterer würde es sich handeln um das Stehenbleiben des Epithels auf einer früheren Stufe; hier aber bleibt das unterliegende Gewebe nicht in seiner Differenzierung gehemmt, sondern es entwickelt seine drüsenbildende Fähigkeit und Schleimbildung bis zum Ende.

Dass mit dieser Art von Persistenz auch eine Verlagerung und schliesslich auch eine völlige Absprennung einhergehen kann, sei nicht vergessen, doch gehört das nicht hierher.

Die beiden Epithelarten, welche den Grenzkampf auszufechten haben, können nun beide aus einer gemeinsamen Epithelart hervorgegangen sein oder aber sie stammen von zwei verschiedenen Mutterböden, also von zwei Keimblättern ab. Zur ersten Art gehört die sogenannte „kongenitale Erosion“, welche seit den Untersuchungen von Ruge und Veit (229 u. 230) und Fischel (56 A) insbesondere das Interesse der Gynekologen erweckt hat und welche darauf beruht, dass die Aussenfläche der Cervikalportion den cervikalen Epithelcharakter erhält; es handelt sich hier zweifellos nicht um einen entzündlichen Zustand, sondern um einen Grenzkampf zweier sich begegnender Epithelarten. Trotzdem beide Epithelarten aus ein und demselben Zellmaterial, dem Epithel des Müllerschen Ganges entstehen, kann man sie als zwei verschiedene Epithelarten ansehen, wenn sie die Reife erlangen; das Epithel der Vagina wandelt sich von unten nach oben allmählich in viel-schichtiges Plattenepithel um und dieses stösst oben auf das schleim-bildende Cervicalepithel normalerweise am äusseren Muttermunde. Es soll absichtlich nicht unerwähnt bleiben, dass man versucht hat, das Plattenepithel der Vagina durch Einwanderung von unten her zu erklären; neuerdings erst hat Berry Hart (80) das Plattenepithel durch Einwanderung aus den benachbarten Mündungen der Wolffschen Gänge entstanden erklärt. Nebenbei bemerkt sind die Wolffschen Gänge selbst an ihrer Mündung oft spurlos verschwunden, wenn die Umwandlung der Vagina beginnt und das Epithel der Wolffschen Gänge, selbst wenn es mehrschichtig ist, hat keinerlei Ähnlichkeit mit dem der Vagina, aber die Ableitung des Vaginalepithels auch von anderen Epithelarten z. B. dem Sinus urogenitalis ist überhaupt nicht annehmbar, da auch rudimentäre Vaginen und grössere Vaginalcysten offenbar früh-embryonale Abspaltungen des vaginalen Abschnittes der Müllerschen Gänge, Plattenepithel haben, ohne dass sie mit anderen Epithelarten in Berührung kommen. Wir können aber trotzdem die beiden verschiedenen aus einem Zellmaterial entstandenen Epithelarten der Cervix und Vagina als zwei einander fremde Gewebsarten auffassen, welche bei ihrer Begegnung einen Grenzkampf ausfechten. Bei der Geburt ist dieser Kampf noch nicht entschieden; einmal findet man das Cervikal-epithel auf der Aussenfläche der Portio, andere Male das Plattenepithel hoch in den Cervikalkanal hinaufreichend, besonders in den lateralen Cervikalteilen. R. Meyer (150) hat die physiologische Erosion besonders stark bei kräftig entwickelter Cervikalportion und umgekehrt das Platten-epithel in der schwach entwickelten engen Cervikalportion gefunden und

früher daraus geschlossen, dass die Epithelgrenzverschiebung gewissermassen durch eine Entwicklung der Portio bis diesseits und jenseits der Epithelgrenze zu erklären sei. — Diese Auffassung ist nicht aufrecht zu erhalten, da die Epithelgrenze keine feststehende ist; vielmehr scheint die Frage einer einfacheren Lösung zugänglich zu sein. Von der genannten Tatsache ausgehend, dass die Epithelgrenze von der geringeren oder kräftigeren Entwicklung der Cervikalportion abhängig scheint, kann man annehmen, dass bei frühzeitiger Entwicklung einer kräftigen Cervikalportion eine frühzeitige Umwandlung in den cervikalen Epitheltypus erfolgt und dass diese Umwandlung über den äusseren Muttermund hinaus fortschreitet, weil an der Aussenfläche der Portio das embryonale Epithel sich noch nicht in Plattenepithel verwandelt hat. Umgekehrt wird die Umwandlung in Plattenepithel über den äusseren Muttermund hinauf dann erfolgen, wenn die Cervikalportion schwach ausgebildet und mit ihr die Umwandlung des embryonalen Epithels in dem Cervikalkanal verspätet oder schwach erfolgte. Diese Ansicht wird durch entsprechende Befunde des Verf. in der Tat gestützt, insofern im ersten Fall das Cervikalepithel überhaupt schwach hypoplastisch, im zweiten Fall sehr kräftig entwickelt ist.

Es geht daraus hervor, dass nach dieser Ansicht das Epithel diesseits und jenseits des äusseren Muttermundes im embryonalen Leben die Fähigkeit haben muss, sich sowohl in cervikales als auch in vaginales zu verwandeln, eine Ansicht, welche durch die Vorgänge bei der Entwicklung und bei der pathologischen Erosion durchaus gestützt wird. Es wird jedoch nicht angenommen, dass diese beiden Umwandlungsmöglichkeiten bunt durcheinander folgen, so dass eine „zersplitterte kongenitale Erosion“ entsteht, ein Vorgang, welcher bei Föten nicht bekannt ist, sondern dass beide Arten der Epithelumwandlung von oben und unten geschlossen aufeinander losgehen und sich normalerweise am äusseren Muttermunde, pathologischerweise darüber oder darunter treffen. Die pathologische Grenze bleibt aber wahrscheinlich nie bestehen, sondern diese schreitet auch im postfötales Leben bis zum äusseren Muttermunde unter Überwucherung und Vernichtung des abnormen Epithels fort. Wir können die Frage nur kurz streifen, warum im einen Falle das Plattenepithel dem Zylinderepithel unterliegt, im anderen umgekehrt. Im allgemeinen siegt, wie schon oben bemerkt, das Plattenepithel über das Zylinderepithel; wenn also das Plattenepithel, welches sich bereits in der Cervix gebildet hat, wieder bis zum äusseren Muttermund verdrängt oder umgewandelt wird, so muss das einen ganz besonderen Grund haben. Dies scheint nun darin begründet, dass der Muttermund normalerweise geschlossen ist und erst nach Ansammlung einer gewissen Menge des Cervikalschleims eröffnet wird; unter dem

Einfluss des aufgelagerten Sekrets scheint nun das Plattenepithel im Cervikalkanal aufgelöst zu werden und dem cervikalen Epithel Platz zu machen; anders wäre die starre Grenze am äusseren Muttermunde nicht zu verstehen. Ähnlich ist nebenbei bemerkt auch die pathologische Erosion zu erklären, welche nur heilen kann, wenn die pathologische Sekretion aus dem Uterus aufhört.

Während nun normalerweise die Grenzverschiebung unter völliger Vernichtung der einen Epithelart erfolgt, so bleiben doch gelegentlich kleinere Inseln unter oder zwischen der zweiten vordringenden Epithelart erhalten. So finden sich dann gelegentlich Inseln des cervikalen Epitheltypus auf der Portioaussenfläche und in dem oberen Vaginalteil (s. Fig. 2); im anderen Falle, welcher nach meiner Erfahrung seltener ist, finden sich Plattenepithelinseln im Cervikalkanal. Tiefreichendes Eindringen in das unterliegende Gewebe habe ich nur selten an der Aussenfläche der Portio gesehen. Von dem Grunde des Plattenepithels erstreckt

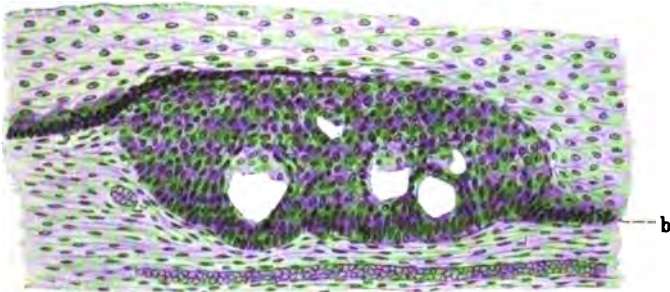


Fig. 2.

Aus dem Laquear vaginae einer Neugeborenen. Insel von vielschichtigem Zylinder- und Übergangsepithel mit schleimhaltigen drüsigen Hohlräumen eingeschaltet in das Plattenepithel. Stratum basale = b ist durch die Insel unterbrochen. (Sign. 144. 2. Vergr. Zeiss-Ok. 1. Obj. E.)

sich dann ein drüsenartiger Ausläufer oder eine verzweigte Bucht mit cervikalem Epithel in das Bindegewebe; bei Erwachsenen kommen ebenfalls unter der Aussenfläche der Portio drüsige Buchten und Cysten vor, welche zum Teil als kongenital gelten dürfen, wenn nämlich die pathologische Erosion ausgeschlossen werden kann.

Solche angeborenen Abnormitäten betreffen nun nicht nur die Portio allein, sondern können einerseits auch im Corpus uteri, andererseits auch in der Vagina vorkommen. Ich habe auch öfters Fälle gesehen, in welchen der cervikale Epitheltypus bei Neugeborenen auch das Corpus beherrschte und in leichterem Grade Drüsen bildete, welche denen der Cervix ähneln; in solchen Fällen pflegt der Uterus durch Schleimsekretion dilatiert zu sein. Diese der physiologischen Erosion

gleichzustellende Abnormität wird wohl nicht lange bestehen bleiben; jedoch kommen ausnahmsweise selbst bei Erwachsenen Drüsen von mehr cervikalem Charakter im Corpus vor.

Der individuell so ausserordentlich verschiedene Bau des Uterus der Neugeborenen mag neben anderen Ursachen auch dem Einfluss der mütterlichen Ovarien auf dem Blutwege unterliegen, wie Bayer (17) zur Erklärung der Tatsache anführt, dass der Uterus Neugeborener meist besser entwickelt ist, als der von Kindern der ersten Lebenszeit; allerdings erhält man von letzteren meist nur durch Infektions- und andere erschöpfende Krankheiten stark reduzierte Kadaver. — Ausser dem Einfluss des mütterlichen Blutes kommen aber auch individuelle Schwankungen durch Vererbung in Betracht.

Wieweit die kongenitale Erosion in die Vagina hinabreichen und Reste hinterlassen kann, ist noch nicht bestimmt anzugeben; Verf. hat die kongenitale Erosion auf der Vaginalwand niemals weiter abwärts als bis dicht unter dem Scheidengewölbe gefunden. Ob man also Drüsen der Scheide weiter abwärts auf eine Erosion oder, wie Davidsohn (46) sagt, auf eine „zersplitterte kongenitale Erosion“ zurückführen darf, ist äusserst fraglich.

Widmer (284), welcher ebenfalls bei einer Erwachsenen Drüsen und Schleimcysten fand, macht den wechselnden Epithelcharakter und ausserdem den Umstand gegen Davidsohn geltend, dass die Schleimhaut aus geschichtetem Plattenepithel bestehe, nicht aus „cervikalem“ Epithel; in keinem Falle wechsele Plattenepithel mit Zylinderepithel ab. Das letztere scheint nicht stichhaltig, da die Oberfläche der Erosion, wie oben erklärt, von dem Plattenepithel überwuchert wird; Davidsohns Auffassung der Drüsen als einer zersplitterten kongenitalen Erosion oder „*Glandulae aberrantes cervicales*“ im Sinne Veiths (273) kann zu Missverständnissen führen. Es handelt sich gegebenenfalls um die Überreste der kongenitalen Erosion in der Vagina im Sinne unserer obigen Deutung. Trotzdem muss man Widmer beistimmen, wenn er die Schleimdrüsen nicht unbedingt als kongenitale Erosion der Vagina gelten lässt. Wir werden weiter unten zeigen, dass man solche Befunde wie den Davidsohns besser für postfötal erworben ansieht, als die Hypothese der kongenitalen Erosion auf Schleimdrüsenbefunde in der ganzen Ausdehnung der Vagina bei Erwachsenen anzuwenden.

Wir schliessen also dieses Kapitel, in welchem wir die kongenitale Erosion und die ihr verwandten abnormen Gewebsverschiebungen als einen Grenzkampf zweier Epithelarten kennen lernten, welche beide aus einem gemeinsamen Mutterepithel stammen. Die Spuren, welche diesen Kampf bezeugen, werden im späteren Leben schwerlich Ursachen besonderer Krankheiten abgeben und allenfalls als Cysten das Interesse

der Kliniker hervorrufen, da die Cervikaldrüsen unter dem Plattenepithel gelegen meist keine Ausführungsgänge besitzen. Adenokarzinome im Bereiche des geschichteten Plattenepithels könnten eventuell auf kongenitale Erosion versuchsweise zurückgeführt werden, ein zwingender Grund liegt aber hierfür nicht vor, da auch vom Stratum basale des Plattenepithels Drüsen postfötal gebildet werden können, wie wir noch sehen werden. — In einem Falle von kleinem primärem Adenokarzinom der Vagina, welchen Verf. Herrn Dr. Siefert verdankt, konnten in der Nachbarschaft keine Drüsen unter dem normalen Epithel gefunden werden. —

Die oben besprochenen Befunde leiten uns über zu jenen ganz ähnlichen Zuständen, in welchen jedoch zwei von Haus aus verschiedene Epithelarten zweier Keimblätter den Grenzkampf auszufechten haben; als Analogon hierzu ist neuerdings auch das Vorkommen von „Kardiadrüsen“ oder „Magenschleimhautinseln“ (Schriddle [245]) durch den Grenzkampf zweier Keimblätter erläutert worden. Schaffer (237 und 237a) dagegen hält die Inseln für Über-

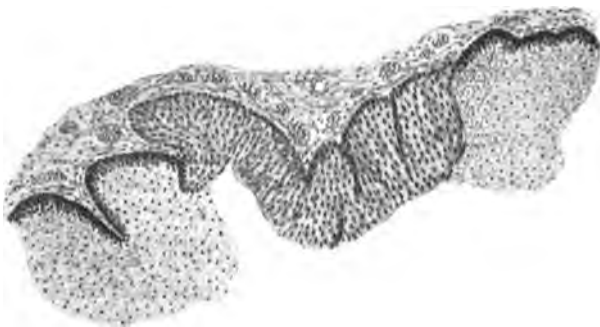


Fig. 3.

Eingeschaltetes entodermales vielschichtiges Zylinderepithel zwischen dem Plattenepithel der Fossa navicularis einer Neugeborenen. (Sign. 144. 13. Vergr. Zeiss-Ok. 4. Obj. A. A.)

bleibsel von Verdauungsdrüsen aus der Phylogenese; er sowohl wie Keibel (102 A) machen gegen Schriddle geltend, dass der Ösophagus nicht von Ektoderm überzogen werde. — Ruckert (227b), Schwalbe und Lubarsch (247a) sehen die Inseln jedoch als Entwicklungsfehler an. Jedenfalls gehören diese Drüsen nicht in eine Linie mit den bei neugeborenen Kindern häufigen Schleimdrüsen und Cysten und Einschaltungen von Übergangsepithelien in und unter dem Ektoderm des Perineum und in der Gegend des Vestibulum vaginae (s. Fig. 3), welchen Verf. schon früher (147) die Deutung als Zeugnisse eines Grenzkampfes gegeben hat. Das Vestibularepithel ist nämlich ursprünglich entodermal und wird erst in der zweiten Hälfte des Fötallebens allmählich vom Ektoderm überwuchert. Daraus erklären sich denn auch die schon bei

Neugeborenen und bei Erwachsenen gefundenen Schleimcysten und andere drüsige Gebilde, welche zuweilen klinisches Interesse in Anspruch nehmen, z. B. in der Raphe der Genitalien, auch des Perineum (Bidone [22], Englisch [51]).

Verf. (147) hat bei Neugeborenen solche Befunde demonstriert; da sie sich auch in die Nymphen und den Hymen erstrecken, so könnten daraus auch wohl differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen gegenüber den weiter unten erwähnten Schweissdrüsenadenomen.

L. Meyer (144) hat eine gute Literaturübersicht über Flimmerepithelcysten und papilläre Adenokystome des Sulcus interlabialis sowie an den grossen und kleinen Labien gegeben. Gestützt auf die Befunde und Ansicht des Verf. hat L. Meyer mit Recht seine Befunde bei Erwachsenen als Entodermprodukte gedeutet, es handelt sich jedoch nicht um eine Verlagerung von Entoderm an einen fremden Ort, sondern um eine Entwicklungshemmung, nämlich um übrig gebliebenes Entoderm; dieses freilich kann zugleich auch von der Oberfläche abgesprengt werden.

Nebenbei bemerkt, kommen aber im vordersten Abschnitt der Nymphen auch physiologische Schleimdrüsen vor, wenigstens bei Neugeborenen.

Den gesamten kongenitalen Abnormitäten, welche wir in diesem Kapitel als Persistenz normaler embryonaler Gewebe deuteten, können wir nach bisheriger Erfahrung für die Pathologie der Organe keine bedeutende Rolle zuschreiben. Es handelt sich auch hier wie bei der Persistenz der embryonalen Organe (Urniere, Wolffscher Gang) nicht um Gewebe mit embryonal bleibender Entwicklungsstufe, sondern auch hier entnehmen wir aus der Schleimdrüsenbildung, dass das inselweise stehen gebliebene Cervikal- und Entoderm-Epithel sich soweit differenziert, wie es auch an normaler Stelle vermag. — Eine andere Erkrankung als die der Cystenbildung ist nicht an der Tagesordnung, und wenn es gelegentlich zur Bildung von papillären oder gar malignen Wucherungen kommt, so ist das jedenfalls nach bisherigen Beobachtungen nicht häufiger, als an dem normal situierten Epithel, eher seltener.

II. Differenzierungshemmung, Keimausschaltung.

Über diese Art der embryonalen Gewebseinschlüsse lässt sich zurzeit nur wenig sagen. Der Ausdruck Keimausschaltung wird verschieden aufgefasst; durch die Arbeiten von Wilms hat die „Keimausschaltung“ die Bedeutung einer Differenzierungshemmung erhalten. Wilms glaubt, dass unter unbekannten Bedingungen embryonale Zellen in ihrer Differenzierung gehemmt, also undifferenziert bleiben können. Man müsste, um diesen Gedanken strenger durchzuführen, von einer primären

Keimausschaltung sprechen, um damit anzudeuten, dass diese Keime an Ort und Stelle in ihrer Differenzierung gehemmt werden. Es ist das von theoretischer Bedeutung, weil eine derartige Keimausschaltung primär an jeder beliebigen Stelle des Körpers erfolgen könnte, wenn sie überhaupt vorkommt.

Im Gegensatz zu dieser kann man von einer sekundären Keimausschaltung oder besser sekundären Differenzierungshemmung sprechen, wenn embryonale Zellen unter besonderen Bedingungen in undifferenziertem Zustande versprengt werden und, auf einen neuen Mutterboden verpflanzt, indifferent bleiben oder doch langsamer ausdifferenzieren; sekundär wäre diese Hemmung zu nennen, weil sie in diesem Falle infolge der Versprengung eintritt, während nach Wilms die primär ausgeschalteten Keime durch normale Gewebsverschiebungen oder auch durch Versprengung sekundär an eine andere Stelle kommen, wo sie erst durch einen pathologischen Reiz zu pathologischer Differenzierung kommen.

Diese Unterscheidung ist für die Auffassung der Mischgeschwülste von grösstem Einfluss, wie wir noch sehen werden. Wir werden jedoch die Mischgeschwülste hier nicht besprechen, weil wir nicht auf dem Boden der Wilmsschen Auffassung fassen können.

Nun fragt es sich, ob wir überhaupt eine primäre Keimausschaltung, also eine Differenzierungshemmung annehmen dürfen. Aus der Pathologie der Erwachsenen ergibt sich, wie das Weitere lehren wird, kein Anhaltspunkt für diese Annahme.

Aus der Embryologie sind die bekannten Befunde Roux' (227) von zurückgebliebenen Blastomeren am Froschei vielleicht in diesem Sinne zu verwerten, aber irgend eine Gewähr bieten sie uns nach keiner Richtung, weder für die primäre Ausschaltung ohne Versprengung, noch für eine mehr als vorübergehende Hemmung, noch für ihren Fortbestand als lebende Zellen.

Die Zahl der Mischgeschwülste müsste Legion, und ihre Verbreitung über den Körper allgemein sein, wollten wir die primäre Keimausschaltung gelten lassen.

Dennoch soll keineswegs geleugnet werden, dass nicht eine, wenn auch nur vorübergehende Entwicklungshemmung oder eine verlangsamte Entwicklung einzelne Körperabschnitte betreffen könnte. Nur müssen wir diese Art der Hemmung nicht mit jener von Wilms vorausgesetzten vergleichen; unsere Hemmung ist wahrscheinlich stets Folge entzündlicher oder anderer pathologischer Ursachen (mangelhafte Blutzufuhr, konstitutionelle Erkrankungen, Lues, Tuberkulose). Diese Hemmung der Gewebsentwicklung geht auch mit äusserlicher Missbildung oder doch wenigstens mit nachweisbarer Hypoplasie einher. Unsere

Differenzierungshemmung ist also eine lokalisierte, aber auf grössere Strecken, sie führt nicht zu einer Versprengung und nicht zu pathologischer Differenzierung, sondern sie hat Hypoplasie oder doch mindestens eine verspätete Differenzierung zur Folge.

Diese Hypoplasie macht sich zuweilen in der mangelhaften Differenzierung der Schleimhaut geltend. In der Vagina bleibt z. B. die Umwandlung in vielschichtiges Epithel im Rückstande (s. Fig. 4); in der Cervix wird zuweilen der spezifische Charakter des Epithels nicht entwickelt, so dass die Schleimhaut sich von der des Corpus uteri nicht unterscheidet und in letzterem ist zuweilen das Epithel mehrschichtig, was normalerweise in der Mitte des Fötallebens nicht selten ist. Ob jedoch

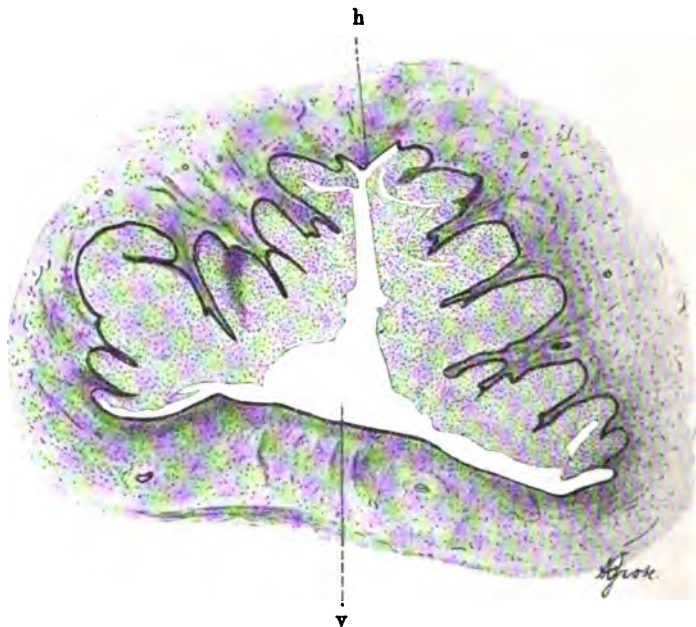


Fig. 4.

Querschnitt durch die Vagina eines 7 monatlichen Fötus. Das Epithel der vorderen Wand = v beginnt verspätet sich in Plattenepithel umzuwandeln; hinten = h ebenfalls noch eine Strecke embryonalen Epithels; an den Seitenwänden Plattenepithel. (Sign. 143. 21. Vergr. Leitz-Lupe 1 ×. Zeichenokular.)

derartige Befunde von mehrschichtigem Epithel im Corpus uteri bei Neugeborenen (R. Meyer [150]) bei Kindern (Höhl [88]) eine Entwicklungshemmung ist, möge dahingestellt sein. Bei Erwachsenen ist nach Erfahrung des Verf. eine fast durchgehende Mehrschichtung in 2–3 Zellreihen ebenso wie eine streckenweise durchaus physiologisch und gar nicht selten. Auch Vielschichtigkeit wird, wenn auch seltener, bei Erwachsenen beobachtet (Hengge [83 a]) und kann zu unliebsamen Verwechslungen mit Karzinom Anlass geben, wenn man nicht die

Gleichmässigkeit des geschichteten Epithels beachtet¹⁾. Nicht zu verwechseln hiermit ist eine Vielschichtigkeit des Uterusepithels, welche sowohl bei Neugeborenen (s. Fig. 5 u. 6) wie bei Erwachsenen vorkommt und bei letzteren auch wohl als Psoriasis uteri genannt wird. Verf. hat den gleichen Zustand bei Neugeborenen wiederholt beobachtet; neben der Vielschichtigkeit zylindrischer Epithelien namentlich in der Cervix und Gruppierung um Lumina oder Vakuolen, so dass die vielschichtige

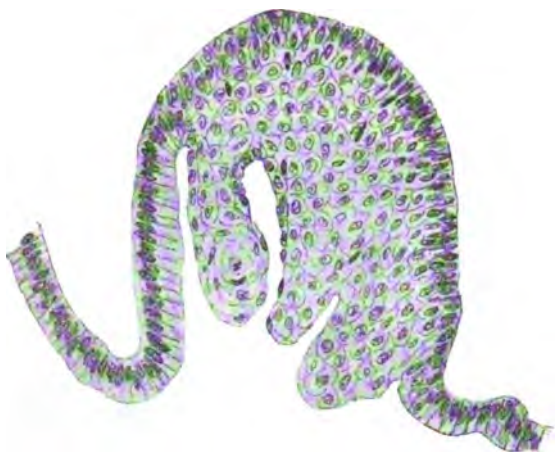


Fig. 5.

Plattenepithelinsel in der Cervix uteri einer Neugeborenen.
(S. 226. 10. Vergr. Zeiss-Ok. 4. Obj. E.)

Epithelmasse auf dem Schnitt siebartig mit grossen Löchern versehen ist, fällt stets eine lebhafte Abstossung der proliferierenden Zellen auf; s. Fig. 6. Bei Erwachsenen sind diese Zellen meist sehr aufgequollen und haben grosse helle Zelleiber und bläschenförmigen Kern. Bei Kindern verschleimen die Zellen in starkem Grade, so dass vielfach nur Kerne in einer grösseren schleimigen Masse liegen. Dieser Zustand der Epithelproliferation mit lebhafter Zellabstossung darf also nicht mit der oben

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Borst hat inzwischen auf ähnliche Befunde im Uterus der Erwachsenen und besonders in der Mamma aufmerksam gemacht; er hält die Willkür in der Kern- und Protoplasmastruktur charakteristisch für Karzinom, die Epithelaufschichtung jedoch nicht. Es gehört zwar nur indirekt zu unserem Thema, bedarf aber doch der Erwähnung. Insbesondere in Rücksicht auf die Praxis ist es dringend zu vermeiden, verschiedene Organe in dieser Frage zu vergleichen, weil dieselben morphologischen Merkmale in einem Organ belanglos oder gar physiologisch sein, dagegen in einem anderen Organ Karzinom bedeuten können. Es würde zu weit führen, hier näher darauf einzugehen; Verf. behält sich das vor. Jedenfalls ist auf die Willkür in der Zellstruktur keinerlei Verlass, da sie nicht nur beim malignen Adenom, sondern auch bei anderen besonders in jüngeren Karzinomen fehlen kann. Hier entscheidet vorläufig nur die persönliche Erfahrung. — Für unser Thema von Belang ist nur zu wissen, dass die nicht karzinomatöse Vielschichtigkeit des Epithels nicht nur kongenital, sondern auch postfötal erworben sein kann.

beschriebenen Mehrschichtung verglichen werden, welche den embryonalen Typus zeigt und sich durch ausserordentlich geringe Sekretion und minimale Zellabstossung unterscheiden lässt.

Dass das Uterusepithel auch besonderer Metamorphose fähig ist, soll uns Fig. 5 zeigen, wo im unteren Teil des Corpus uteri einer Neugeborenen das zylindrische Epithel durch Inseln von vielschichtigem mehr an vaginales Plattenepithel erinnerndem, wenn auch nicht völlig gleichendem unterbrochen ist. Die Oberfläche ist dagegen stellenweise noch mit kubischem Epithel versehen; an anderen Stellen, besonders der Cervix, ist das Epithel ähnlich, aber noch stärker als in Fig. 6 gewuchert



Fig. 6.

„Psoriasis“ der Cervikalschleimhaut bei einer Neugeborenen.
(Sign. F. XIV. Vergr. Leitz-Obj. 6. Ok. 1.)

und erinnert dann an das maligne Adenom. Als Ursache dieser Abnormität sehe ich eine Reizung durch eine uringefüllte Cyste des Wolffschen Ganges in dem erwähnten Uterus an.

Auch bei Erwachsenen habe ich den korporalen Epithelcharakter der Cervikalschleimhaut beobachtet, zuweilen bei hyperplastischer Endometritis, so dass eine postfötale Umwandlung nicht auszuschliessen ist; in einem Falle jedoch fehlte die Hyperplasie; hier handelt es sich um eine jedenfalls kongenitale Hypoplasie der Schleimhaut.

Verf. (147) hat in der fötalen Vagina, auch bei Neugeborenen, kleine schlauchförmige Fortsätze des basalen Epithelstratum beschrieben und Drüsen genannt. Die Benennung ist nur äusserlich; auch diese

Dinge sind offenbar als Entwicklungshemmung aufzufassen. Die Plattenepithelbildung ist in den engen Ausläufern erschwert oder durch den Seitendruck der Muskulatur verhindert. Bei Erwachsenen findet man auch solche Zapfen und zuweilen Hohlstränge.

Alle diese Dinge beweisen nur, dass eine Verlangsamung in der Entwicklung, ja auch ein dauerndes Zurückbleiben in der Entwicklung, eine Hypoplasie vorkommen kann, eine Keimausschaltung jedoch in dem Sinne von Wilms hat, wie oben gezeigt, eine wesentlich andere Bedeutung und ist bisher durch nichts zu erweisen.

III. Gewebeerkrankung = Aberratio.

Definition. Allgemeines über das Zustandekommen von Versprengung.

Vorauszuschicken wäre hier zur Verständigung, dass wir den Ausdruck Gewebeerkrankung oder Aberratio als den alles umfassenden, allgemeineren verwenden wollen. Wenn ein Gewebe über die normalen Grenzen hinaus sich ausdehnt, so ist das der erste Grad der Aberration und soll Verlagerung genannt werden; kommt es jedoch zu einer abnormen Lostrennung von dem Muttergewebe, so sprechen wir von einer Absprengung, und wenn die abnorme Lostrennung nicht nur vom Muttergewebe statthat, sondern zugleich mit einem Transport von dem Mutterboden weg in ein fremdes Gebiet erfolgt, so nennen wir das eine Versprengung. Es ist klar, dass zwischen den beiden letzten Unterscheidungen Übergänge stattfinden und auch Kompetenzstreitigkeiten entstehen können. Aber das würde kein grosser Schaden sein gegenüber der Willkür, mit welcher nicht nur diese Ausdrücke, sondern auch die sehr verschiedenen Arten der Aberration im besonderen und der embryonalen Gewebeeinschlüsse überhaupt nicht selten diskutiert werden.

Die „Verlagerung“ als Übergriff eines Gewebes über die normale Grenze hinaus ohne Abtrennung vom Muttergewebe lässt sich leicht begrenzen, jedoch erfolgt aus ihr sehr häufig eine „Absprengung“ vom Muttergewebe, so dass man von einer Verlagerung mit und ohne Absprengung reden kann.

Wenden wir nun unsere Aufmerksamkeit den Versprengungen selbst zu, worunter wir also völlige Abtrennung vom Mutterboden und Verpflanzung auf ein neues Gebiet verstehen, so können wir einen gewissen Unterschied machen zwischen den versprengten Geweben, welche von anderen Organen her in die Genitalien hinein versprengt sind. Der Versuch dieser Unterscheidung kann unternommen werden, obschon man nicht auf allzu grosse Differenzen rechnen darf; er scheitert bei der Besprechung des Genitalsystems daran, dass die einzelnen Organe

des letzteren zum Teil einander ebenso fremd sind wie extragenitale und genitale Gewebe. Aber auch die Unterscheidung der Versprengungen von Geweben innerhalb der einzelnen Organe des Genitalsystems und von fremden Gewebsversprengungen in diesen Organen bietet wenig Vorteile; auch hier kommen starke Differenzen vor, welche die Einteilung gezwungen erscheinen lassen.

Auch bieten die Versprengungen von Geweben in fremde Organe starke Differenzen untereinander, je nachdem Organteile oder indifferente Keime versprengt werden.

Trotzdem also diese Dinge ihrem physiologischen und pathologischen Werte nach auseinanderzuhalten wären, werden wir uns doch mit kurzen Hinweisen darauf begnügen müssen, bis wir die in Frage kommenden Versprengungen als solche sicher rekognosziert und eine Reihe von ihnen aus dem Bereich der Hypothese in den der Erfahrungstatsachen gehoben haben werden. Dieses dürfte noch gute Weile haben.

Im allgemeinen ist die Versprengungshypothese oft missbraucht worden; sie ist sehr bequem, so lange man ausser Acht lässt, von welchem Muttergewebe und auf welchem Wege das fremde Gewebe an den fremden Platz gelangte. Man beachte jedoch stets, dass ein lebendes Gewebe sich nicht ohne Grund von seinem Mutterboden lostrennt, sondern dass hierzu trennende, umzingelnde, abschnürende, drängende Gewalten gehören; ferner dass das abgeschnürte Gewebe nicht beliebige Gewebe aktiv durchwandert, sondern wenn es einmal abgetrennt ist, die normalen, eventuell bei Missbildungen die abnormen Verschiebungen der fremden Umgebung passiv mitmachen muss.

Ferner muss man bei den Versprengungshypothesen möglichst darauf achten, mechanische Unmöglichkeiten zu vermeiden; man darf nicht Organteile durch zehnmal kleinere Organe auf beliebige Strecken verschleppen lassen, und man muss darauf achten, dass man nicht Organteile in Gegenden verschleppen lässt, mit denen in der Entwicklung keine deutlichen Beziehungen bestehen. Besonders störend wirken Anachronismen, wie sie zur Erklärung von Gewebsheterotopien und von Missbildungen überhaupt an der Tagesordnung sind; man lässt Entwicklungsvorgänge, welche zeitlich weit auseinanderliegen, gleichzeitig oder gar in umgekehrter Reihenfolge wirken. Kurz, es herrscht eine ziemliche Verworrenheit in den Anschauungen über den Vorgang einer Versprengung, welche noch verschlimmert wird durch die Sucht, alles einigermaßen Befremdliche in der Pathologie auf embryonale Versprengung oder meist allgemeiner ausgedrückt, Bildungsfehler, zurückzuführen.

Man braucht nur an einem einzigen Organ die Entwicklung von Schritt zu Schritt zu verfolgen, um zu erkennen, dass die Gewebe keine

Sprünge machen, dass sich alles mit ausserordentlicher Vorsicht vollzieht; nirgends herrscht ein wildes Durcheinander, überall vollziehen sich die Bewegungen gleitend durch ungleiche Zellvermehrung. Auf Zellvermehrung beruht alles Wachstum, auf ungleicher Zellvermehrung die Wachstumsverschiebungen. Man glaubt vielfach, dass ein epitheliales Hohlorgan, ein Kanal, wenn er seinen Platz wechselt, oder wenn er seine Mündung an eine neue entfernte Stelle verlegt, die zwischenliegenden Gewebe durchwandert. So etwas kommt niemals vor; immer bleibt er mit seiner Umgebung fest verbunden, das ganze umgebende Gewebe wächst mit. Erscheint eine Mündung plötzlich viel höher oben, so ist der darunter liegende Teil verlängert worden.

Ebenso ist es mit den Organen, welche ihren Platz verändern; wächst das Gebiet unter ihnen, so steigen sie kopfwärts und umgekehrt. Die Bänderbildung ist ausnahmslos der Beweis für die frühere Nachbarschaft der beiden verbundenen Partien; niemals wächst ein Band von einem Organ zu einer anderen Stelle, sondern es entsteht durch die Entfernung zweier Teile voneinander. Benachbarte epitheliale Teile verschiedener Herkunft haben keine Neigung, miteinander verbunden zu bleiben; überall drängt sich Bindegewebe zwischen beide, aber mit unmerklicher Feinheit; hierdurch kommen früher benachbarte Organe zur Trennung. Nur ein gewisser Binnendruck der Organe verhindert die Trennung der Epithelschichten und dort, wo die Epithelscheidewände kein Bindegewebe besitzen, schwinden sie, weil sie nicht genügend ernährt werden. Auch hier nichts Gewaltsames. Die Entwicklung geschieht nicht stossweise, sondern unaufhörlich fliessend; es gibt darin keine Stadien, keine Differenzierungsstufen, keine abgeschlossenen Perioden. Ein Organ, welches vom Kopf zum Schwanz hin sich entwickelt, befindet sich an jeder Stelle auf einer anderen Entwicklungsstufe; unten Anbau zu einem Zellstrang, darüber Aushöhlung, Trennung oder Verschmelzung mit der Nachbarschaft, Verbindung mit anderen Teilen und so weiter.

Wenn dem nicht so wäre, so würden an allen Orten Störungen vorkommen und namentlich das Embryonalleben der ersten Wochen wäre so gefährdet, dass nicht auf viele richtig gebildete Embryonen zu rechnen wäre. Die Störungen in den ersten Wochen scheinen äusserst selten zu sein und die Störungen in der späteren Zeit sind verhältnismässig geringfügig, jedenfalls aber viel häufiger. Zum Teil sind es die oben bereits erwähnten Gewebsverlagerungen, zum Teil werden wir sie noch erwähnen.

Dies alles möge gesagt sein, weil man sich meistens unrichtige Begriffe von der Entwicklungsgeschichte bildet und vor allem über die Art und Weise der Entwicklungsvorgänge im allgemeinen. — Es wäre

eine höchst dankenswerte Aufgabe der Entwicklungsmechanik, diese allgemeineren Vorgänge eingehend zu schildern.

Besonders hervorzuheben scheint uns noch ein bereits angedeuteter Punkt in der üblichen Vorstellung über den Transport fremder Keime; so lässt Wilms (290) die Mesodermkeime durch den Wolffschen Gang von oben nach unten verschleppen, ähnlich macht Seydel (249) den Müllerschen Gang für den Transport von Mesenchymkeimen in den Uterus verantwortlich. Beide Beispiele sind ganz gleich; wir können uns mit dem einen begnügen. Der Gang reißt Gewebsteile aus ihrem Verband und treibt sie vor sich her bis in den späteren Uterus, wo sie liegen bleiben, der Gang aber wächst noch weiter kaudalwärts, er verliert also gewissermassen die Keime und wächst an ihnen vorüber weiter abwärts. Zunächst ist schon das Losreißen aus dem Zellverbände eine sehr schwierige Sache, wenn man sich nicht etwa eine stumpfe Gewalt vorstellt. Das Eindringen des Müllerschen Epithels geschieht mit einer sehr feinen Spitze einer einzigen Zelle, welche sich unter dem Coelomepithel durchschiebt. Im Abwärtswachsen sucht sich das Epithel des Müllerschen Ganges die allerleichteste Passage aus, nämlich zwischen dem Coelomepithel der Wolffschen Leiste und dem ihm eng anliegenden Epithel des Wolffschen Ganges. Ähnlich wächst der Wolffsche Gang möglichst eng an das Ektoderm geschmiegt. Die Epithelgänge müssen sich die Stellen geringster Widerstandsfähigkeit aussuchen, niemals weichen sie von dieser Bahn ab, ein sicherer Beweis, dass die Gewalt ihres Wachstums nicht so bedeutend ist, um an beliebiger Stelle das Gewebe in gerader Linie zu durchdringen. In der Tat ist es ja auch nur eine Zelle an der Spitze des Ganges, welche sich teilt und die neugebildete Zelle vorschiebt. Von irgend einem gewaltsamen Losreißen anderer Zellen kann dabei nicht die Rede sein. Aber selbst bereits losgelöste Zellen würde der Gang nicht mitschleppen; die unterste neuzubildende Zelle würde in der Richtung des geringsten Widerstandes unfehlbar an den losgelösten Keimen vorüberwachsen.

Ein Komplex losgelöster Zellen ist zwar eine grundlose Hypothese, aber selbst diese angenommen, so wäre es doch ausgeschlossen, dass der Müllersche oder Wolffsche Gang diese fremden Zellen durch die Gewebe hindurch vor sich hertreibe. Die Gänge schieben sich eben nicht von oben nach unten, wie manche anzunehmen scheinen, sondern sie wachsen durch Zellvermehrung und die neuen Zellen würden anstandslos an den losgelösten Zellen vorüber immer in der Richtung des geringsten Widerstandes wachsen, nicht aber sich unnötige Widerstände schaffen können; das ist eine geradezu statische Unmöglichkeit.

Wenn wir also Versprengung annehmen müssen, so sollen wir doch wenigstens versuchen, sie möglichst ungezwungen zu erklären und

dem Vorgange der Versprengung eine möglichst natürliche entwicklungsgeschichtliche Grundlage zu geben, ohne welche wir nur luftige Hypothesen aufzuweisen haben. — Es soll nicht behauptet werden, dass uns die Entwicklungsgeschichte bereits jetzt die genügende Handhabe bietet, aber so weit wir sie kennen, müssen wir uns ihrer bedienen und im übrigen Fragen an die Entwicklungsgeschichte stellen, deren Lösung uns wichtig erscheint. So kann auch die Pathologie die Entwicklungsgeschichte fördern.

Dysplasie, Metaplasie, Atavismus, Versprengung.

Wir dürfen nun ferner nicht alle Heterotopien ohne weiteres für Versprengungen halten, sondern es kämen auch noch Dysplasien, Metaplasien und Atavismus in Betracht.

Wenn wir im nachfolgenden für gewisse bei Föten nachgewiesene Heterotopien den Ausdruck „Versprengung“ von Geweben in Anspruch nehmen, so könnte das manchem wohl unanfechtbar richtig erscheinen und dennoch liegt der Identifizierung von Gewebs-Heterotopie mit Gewebsverlagerung eine Voraussetzung zugrunde, welche wir, um im einzelnen Weiterungen zu meiden, vorweg erörtern müssen.

Zunächst könnte wohl eine Metaplasie im fötalen Körper unter abnormen Bedingungen wie beim Erwachsenen angenommen werden; vielleicht aber noch über den bei Erwachsenen heute angenommenen Grad der Gewebismetamorphose oder „Variation“ hinaus, wenn man sich nämlich die auf zahlreichen Experimenten namhafter Biologen fussende Ansicht zu eigen macht, dass die Differenzierung der Zelle in spezielle Gewebsarten eine „Funktion ihrer Lage“ sei. Das heisst also, dass ein und dieselbe Zelle an verschiedenen Orten verschiedene Gewebe liefern kann oder muss. Ist nun die embryonale Zelle je jünger desto universeller befähigt, besitzt sie in der Tat differente Qualitäten, von denen nur einzelne durch die Funktion des Ortes zur Entwicklung kommen, so können vielleicht schon sehr geringe Störungen eine fehlerhafte Differenzierung zur Folge haben; es wäre das also keine Metaplasie, sondern eine Dysplasie der Zelle.

Ein Einblick in die Ursachen der vorausgesetzten Störung ist freilich nicht gegeben, die Störung selber wäre einer Gleichgewichtsstörung in der „Funktion des Ortes“, sei es einer Hemmung oder Aufhebung der Ortsfunktion gleichzustellen, für die man schon eine geringe Lockerung des Zellverbandes verantwortlich machen könnte. — Demnach könnte eine Gewebsheterotopie ebenso gut durch Störung der Ortsfunktion als durch Versprengung zu erklären versucht werden, vorausgesetzt, dass die Hypothese von der Funktion des Ortes in der Pathologie An-

erkennung erwerben würde. Vorläufig ist der Wert der Ortsfunktion und der auslösenden Ursachen für die normale Anatomie noch nicht in den Grenzen abgesteckt. So meint z. B. Stöhr (256), dass bei höheren Tieren schon in den Keimblättern nur mehr die Anlagen zu ganz bestimmter Ausbildung gelangen; auch Barfurth (16) nimmt die Verschiedenheit der Keimblätter als erwiesen an durch die Versuche von Strahl und Grundmann (257), welche eine verschiedene Reaktion der Keimblätter auf Nadelstiche feststellten.

Also eine Anwendung der Hypothese von der Funktion des Ortes auf die Pathologie in solchem Umfange, wie oben angedeutet, dürfte noch gute Wege haben, ja möglicherweise wird hier die Pathologie ihre eigenen Wege gehen. Wenn nämlich die Heterotopien bestimmter Gewebe immer nur an ganz bestimmten Körpergegenden gefunden werden, deren Entwicklung besondere Gewebsverschiebungen erkennen lassen, wie das tatsächlich der Fall zu sein scheint, so dürfte die Annahme einer Gewebsverlagerung unbedingt den Vorzug verdienen.

Bis zu welchem Differenzierungsstadium die embryonalen Zellen übrigens von der Funktion des Ortes abhängig sind, wissen wir nicht, da die Experimente nur Frühstadien betreffen. Vorläufig gibt es keinerlei Beweise für abnorme Differenzierungsrichtung also Dysplasien infolge von Gleichgewichtsstörungen während der Entwicklung. Eine Entscheidung dieser Frage könnte durch mikroskopische Untersuchung zahlreicher besonders grober Missbildungen gegeben werden; eigene Untersuchungen (an mehreren Fällen von Uterusmissbildung in Fällen von Anus urethralis, von Persistenz eines Urogenitalganges, von Spina bifida, Chondrodystrophie bei einem dreimonatigem Fötus mit Gewebszerreissung infolge Beckenbruches, ferner bei Monorchisten, bei Verdoppelungen der Ureteren, des Wolffschen Ganges, Blasenseptum, Amniosverwachsungen am Rücken, Defekt der Hoden, Nebenhoden und Vasa deferentia, Hufeisenniere, Atresie der Urethra der Vagina, des Ureters mit Kalkablagerungen, ferner Cystenleber, Cystennieren, Cystenlungen, Organen von Anencephalen und bei manchen geringeren Missbildungen) haben mir nichts ergeben, was auf eine Dysplasie im Sinne einer ungewöhnlichen Differenzierung schliessen liesse. Bisher sind nur die bei Cystennieren gefundenen Knorpelinseln (Mutach [171b], Ruckert [227a]) als eine Dysplasie im Sinne einer abnormen Differenzierungsrichtung in Betracht zu ziehen. Mutach fasst sie als Versprengung, Ruckert und Natanson (174) als Metaplasie auf; die für letztere Ansicht geltend gemachte zerstreute Lagerung der Knorpelinseln sprechen jedoch nicht unbedingt gegen eine Versprengung, wie wir weiter unten bei Besprechung der Mischgeschwulstanlagen sehen werden. Die Häufigkeit des Zusammentreffens d

niere spricht auch nicht gegen eine Versprengung; es handelt sich meist um vielfache Missbildungen zugleich mit Verbildung der Niere; dies weist auf frühembryonale Störung, welche sehr wohl zugleich Versprengung und Nierenverbildung zur Folge haben kann. — Wenn aber auch zuzugeben ist, dass hier noch eine unaufgeklärte Tatsache vorliegt, welche zum Angelpunkt in der ganzen Frage der Mischgeschwülste werden kann, so haben wir dennoch vorläufig keine Berechtigung eine primäre embryonale Gewebsdysplasie als erwiesen anzusehen, zumal ich unter mehreren Fällen von Cystennieren nur zweimal Knorpelinseln finden konnte.

Gegenüber diesen Fällen von Gewebsheterotopien verbunden mit Missbildungen, worauf wir noch zurückkommen werden, stehen nun eine grosse Reihe von Gewebsheterotopien ohne nachweisbare Momente, welche auf eine besondere Gleichgewichtstörung schliessen lassen. Die Herkunft der fremden Gewebe liess sich dagegen an der Hand der Entwicklungsgeschichte stets ohne Zwang erklären. — Auch die bekannten Fälle von angeborenen Mischtumoren betrafen keine Missbildungen und wenn schliesslich auch Missbildungen und Gewebsheterotopie des öfteren vereinigt gefunden werden sollte, so wäre immer erst die Verlagerung auszuschliessen, ehe man eine Dysplasie annimmt. Am meisten spricht aber, wie gesagt, gegen die Annahme einer primären Dysplasie die strenge Lokalisation gewisser Heterotopien und der Mischgeschwülste.

Wie man nun einerseits, wie eben gezeigt, versucht sein kann, die Funktion des Ortes zur Umgehung der Versprengungshypothesen anzuwenden, so kann man andererseits erwägen, ob nicht eine wirkliche Verlagerung von embryonalen Zellen wenigstens bis zu gewissen Differenzierungsstadien durch die Funktion des Ortes ausgeglichen wird. Ja wenn man die Hypothese von der Funktion des Ortes ohne weiteres von der experimentellen auf die spontane Zellversprengung übertragen wollte, so wäre jede Diskussion zum mindesten über diejenigen Hypothesen überflüssig, welche die Zellverlagerung in embryonalen Frühstadien als Grundlage gewisser Tumoren anschuldigen. Denn wenn die Zelldifferenzierung stets und ausschliesslich Funktion des Ortes wäre, so müssten hierdurch die verlagerten Zellen der am ursprünglichen Orte vorbestimmten Differenzierung verlustig werden und der Funktion des neuen Ortes gehorchen, also sich diesem sozusagen akklimatisieren. Hierdurch würde also der von den Pathologen vorausgesetzte Effekt einer frühembryonalen Einschliessung fremder Zellen geradezu illusorisch, ja man könnte sagen, eine *Contradictio in adjecto*, da eine nichtdifferenzierte Zelle nirgends fremd, sondern überall am Platze sein würde.

Wenngleich nun zur Zeit keine definitive Beantwortung solcher Fragen gestattet ist, so weist doch schon die unterbliebene Differenzie-

rung einzelner Blastomeren am Froschei (Roux) auf die Möglichkeit einer pathologischen Abweichung von den normalen Wachstumsbedingungen sehr deutlich hin; allerdings können diese Blastomeren primär versprengt sein. Jedenfalls darf man das Prinzip von der „Funktion des Ortes“ nicht zwangsweise auf pathologische Ortsverschiebungen oder Zellausschaltungen in Anwendung bringen.

Im Zusammenhange mit der Annahme einer Ortsfunktion steht ferner noch die Hypothese, dass durch besondere Auslösungen gewisse Gewebe an ungewöhnlichen Stellen gebildet werden könnten. Man setzt also voraus, dass die organbildenden Potenzen weniger eng lokalisiert seien, als die normale Entwicklung glauben mache. So meint Albrecht (4), dass unter entsprechenden Auslösungen gewisse gewebsebildnerische Fähigkeiten auch an abnormen Stellen zur Geltung kommen könnten; er beruft sich auf seinen Fall von Pankreas in einem Meckelschen Divertikel und auf die bekannte experimentelle Linsenbildung an einem ausgedehnteren als der Linsenbildung in der Norm zukommenden Bezirke. Freilich nimmt die Linsenbildung aus abnormen Stellen (Iris, Retina) selbst in der experimentellen Pathologie eine Ausnahmestellung ein, welche Herbst (84) dadurch erklärt, dass das ganze Ektoderm ursprünglich die Potenz der Linsenbildung gehabt habe; während Schaper (239) dies auf die Potenz der Sinnesknospenbildung einschränkt.

Was nun Albrechts Fall betrifft, so beweist derselbe nichts für die pathologische Auslösung normaler Potenzen im allgemeinen, höchstens für gewisse Fälle. — Für das Pankreas ist die ausserordentliche Variabilität in der Ausdehnung der Nebeläppchen bekannt, welche sich in das Jejunum und sogar noch bis in den Anfangsteil des Ileum erstrecken kann. Klob (112) hat solche Pankreasläppchen auch im Magen nachgewiesen und Hyrtl (92) im Mesenterium eines Dünndarmdivertikels.

Das Pankreas nimmt aber keine Ausnahmestellung ein; es gibt wohl keine Drüse des menschlichen Körpers, bei welcher nicht normale oder abnorme Nebenexemplare gefunden werden. Die grosse quantitative Verschiedenheit aller Drüsensysteme, von der man sich schon bei Neugeborenen ebenso wie bei Erwachsenen überzeugen kann, erlaubt uns anzunehmen, dass die drüsenbildende Potenz der Schleimhäute individuell verschiedene Grenzen hat; es bedarf dazu nicht unbedingt der Annahme besonderer auslösender Faktoren, sondern es genügt, die Vererbung engerer oder weiterer Lokalisation der drüsenbildenden Potenzen. Nur für solche Fälle, in welchen die Vererbung der Potenz nachweisbar latent war und erst nach Generationen zum Ausdruck kam, müsste man vielleicht an besondere auslösende Faktoren denken. Wählen

wir z. B. die Polymastie des Menschen, so ist hier die Latenz der vererbten Potenz eventuell nachweisbar, jedoch käme auch hier noch ein Faktor in Betracht, nämlich die Möglichkeit, dass die Potenz zur Polymastie in den Ahnenreihen beider Eltern sich besonders stark, wenn auch latent erhalten hat, und dass die beiderseitig vererbte Potenz durch Summation zur Auslösung gelangte. — Immerhin ist die latent vererbte Potenz und mithin auch die Möglichkeit einer gelegentlichen Auslösung eventuell unter pathologischen Bedingungen nicht zu verkennen. — Wir sehen hier ab von den Versprengungen der Mammaranlagen.

Es ist jedoch wichtig, dass wir, ebenso wie bei der atavistischen Polymastie die latente Fähigkeit zu überschüssiger oder überzähliger Organbildung nur an solchen Stellen suchen dürfen, welche in der Phylogenie diese organbildende Fähigkeit in der Norm besessen haben. — Da nun die Drüsen zuerst meist in der Vielzahl phylogenetisch vorhanden waren und erst allmählich eine grössere die Funktion vieler kleiner brach legte und überflüssig machte, so ist an den drüsenhaltigen Schleimhäuten die überschüssige oder überzählige Drüsenbildung leicht verständlich, ohne dass wir eine pathologische Auslösung zu suchen hätten, wenn anders wir nicht bei einem sehr grossen Bruchteil aller Individuen pathologische Auslösungen annehmen wollen. Nachträglich sei hinzugefügt, dass gerade am Pankreas zahlreiche akzessorische Lappchen am Ductus choledochus der Ratten als normaler Befund von Debeyre (46a) nachgewiesen sind.

So dürfen wir also die Annahme einer organbildenden Potenz in grösserer Ausdehnung, als gemeiniglich scheint, auf alle Stellen anwenden, deren Potenz früher einmal phylogenetisch zum Ausdruck gekommen ist, also vererbt ist; dagegen dürfen wir diese Annahme nicht auf andere Körperstellen ausdehnen, dürfen also nicht z. B. Albrechts Hypothese widerspruchslos hinnehmen, dass die Fähigkeit der Chorionepithelbildung dem ganzen embryonalen Exodrom ebenso wie dem exoembryonalen zuzuschreiben sei; auch Riesel huldigt neuerdings der gleichen Ansicht.

Demgegenüber möchte ich zu bedenken geben, dass die von Albrecht und Riesel vorausgesetzte nahe Verwandtschaft zwischen dem chorionbildenden Trophoblast und dem Ektoblast des Embryo sehr fraglich erscheint. Der Entoblast steht dem Trophoblast durchaus nicht fremder; im Gegenteil zwischen dem Ektoblast des Embryo und dem Trophoblast ist noch das Amniosepithel eingeschaltet. — Aber auch abgesehen von diesem mehr äusserlichen Einwurf ist diese Hypothese speziell für das Chorionepithel durch die Pathologie bisher nicht gerechtfertigt, wovon noch bei den Teratomen die Rede sein wird.

Albrechts Ansicht gegenüber dürfte Stöhrs (256) Meinung eher zu Recht bestehen, deren Wortlaut folgen möge: „sind aber einmal die Zellen schon nach einer gewissen Richtung hin differenziert, dann können weder sie, noch ihre Abkömmlinge zu Elementen anderer Art werden. Das gilt nicht nur für die Ontogenie, sondern auch für die Phylogenie“.

Zuzugeben ist immerhin, wie bemerkt, die Möglichkeit latenter Potenzen als phylogenetisches Erbe bis zu einem gewissen Grade; für die Polymastie, weil äusserlich sichtbar, ist der Beweis ja eher zu erbringen, weniger leicht für die übrigen Drüsen. Unter keinen Umständen wäre es aber von vornherein statthaft bei allen Individuen die gleichen latenten Potenzen anzunehmen und nur eine besondere Auslösung für ihre abnorme Entwicklung anzuschuldigen. Vielmehr ist aus den grossen individuellen Schwankungen, welche sich gerade in der Quantität der Drüsen an normaler Stelle alltäglich finden, mit Wahrscheinlichkeit zu entnehmen, dass auch die im weiteren Umkreis als normal befundenen, also die überzähligen Drüsen ihr Dasein einer besonderen ererbten Potenz verdanken, deren grössere oder geringere Auslösung, sehr wohl von geringen physiologischen Schwankungen in der Entwicklung (z. B. in der Beziehung zur Mesenchymentwicklung) begründet sein kann.

Es besteht also ein grosser Unterschied zwischen einer akzessorischen Mamma und einer akzessorischen Drüse anderer Art, so lange für die letztere nicht das Fehlen in der Aszendenz erwiesen ist; die meisten akzessorischen Drüsen sind durchaus im Bereich des Physiologischen liegend und wahrscheinlich meistens direkt, also nicht latent vererbt.

Nach alledem kommen wir also zu dem Resultate, dass wir Gewebsheterotopien, abgesehen von denjenigen, welche auf phylogenetisch vererbte Potenzen zurückführbar sind, meist als abnorme Gewebsverlagerung bezw. Versprengung anzusehen haben werden, während eine Dysplasie, also eine abnorme Differenzierungsrichtung embryonaler Zellen noch zu beweisen wäre. Wenn wir uns aber nicht nur mit den Schlagworten begnügen wollen, sondern im Einzelfalle uns genauere Rechenschaft ablegen möchten, so stossen wir auf nicht geringe Schwierigkeiten.

Als praktisches Beispiel für diese Behauptung eignet sich ganz gut eine Heterotopie, nämlich das Vorkommen von Vaginaldrüsen, welches eine Abnormalität darstellt und wahrscheinlich verschiedene Ursachen haben kann. Es möge uns zeigen, wie weit entfernt wir davon sind, in diesen Fragen klar zu sehen.

Dysplastische, metaplastische, atavistische Entstehung der Vaginaldrüsen, oder Versprengung als Beispiel der Konkurrenz dieser vier Erklärungsmöglichkeiten einer Gewebs-heterotopie.

In der fötalen Vagina kommen zuweilen Drüsen vor (R. Meyer [147]), von denen es schwer zu sagen ist, ob sie eine Art atavistischer Anlage bedeuten oder ob sie ihr Dasein einer Dysplasie aus pathologischen Ursachen ohne atavistische Anlage verdanken. Im Grunde dürfte es schwer fallen, die atavistische Drüsenanlage ganz zu leugnen, andererseits kommen auch bei Erwachsenen pathologische Drüsenbildungen in grösstem Massstabe vor, die ihrer Zahl nach schon sicher nicht kongenital vorhanden sein konnten. Ist hier die atavistische Anlage etwa erst im späteren Leben ausgelöst worden? Letzteres ist nicht nötig anzunehmen. Auch die drüsenlose Tube, die Gallenblase usw. können drüsenartige Wucherungen postfötal liefern, eine Fähigkeit, welche sie weder im Fötalleben noch in der Phylogenie bisher jemals verraten haben.

Wenn diese Fähigkeit zur Drüsenbildung auf gewisse Reize nun auch dem Epithel inne wohnen muss, so ist sie doch nicht ohne weiteres mit der atavistischen Drüsenbildung zu identifizieren, so lange der Beweis aussteht, dass die Drüsenbildung in der Ahnenreihe bestanden habe und dass die pathologische Drüsenbildung mit der atavistischen identische Gebilde liefert. Für die Vagina der Erwachsenen trifft das letztere sicher nicht zu, wenigstens ist die Mannigfaltigkeit der in einem mir bekannten Falle von Vaginitis adenofibrosa vorkommenden Drüsenbildungen unmöglich vereinbar mit der Annahme normaler atavistischer Fähigkeiten. — In dem fraglichen Falle, welchen ich Herrn Kollegen Weidling in Halberstadt verdanke, war die ganze Vagina allseitig mit Knötchen besetzt; die Vagina wurde wegen Verdacht auf maligne Neubildung exstirpiert und es erwies sich überall diffuse Adenofibromatose. Das Plattenepithel senkt sich als solches in die Tiefe und bildet dort Schläuche und Cysten mit kubischem oder zylindrischem Epithel, oder letztere sitzen direkt an der Oberfläche. Die Schläuche verbreiten sich in fibromyomatösem Gewebe sehr ausgedehnt (vergl. Fig. 7 und 8).

Die kleinsten Ausläufer der epithelialen Neubildung erscheinen (im gehärteten Präparat) als solide Zellstränge, so dass die Diagnose auf Karzinom, welche von anderer Seite aus einem exzidierten Stückchen gestellt wurde, wohl zu begreifen ist. Wir werden auf diesen Fall noch zurückkommen.

Andererseits ist es ebenfalls nicht leicht eine pathologische Ursache

für eine kongenitale Dysplasie zu finden, wenn die Vagina der Föten, abgesehen von den Drüsen, wie in meinen Fällen im übrigen normal ist. — Man kann auch an ein Zusammentreffen pathologischer Reize und atavistischer Anlagen denken; zu entscheiden ist vorläufig diese Frage nicht.

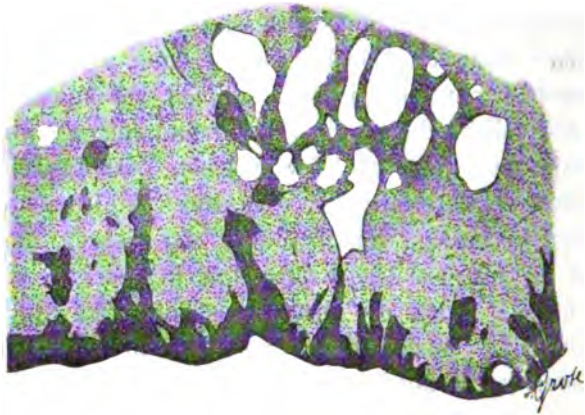


Fig. 7.

Schleimgefüllte Cysten vom Plattenepithel der Vagina einer Erwachsenen ausgehend. (Fall von cystadenofibröser Degeneration der ganzen Vagina.) (Sign. Weidling. Vergr. Leitz-Lupe 1×. Ok. 4.)

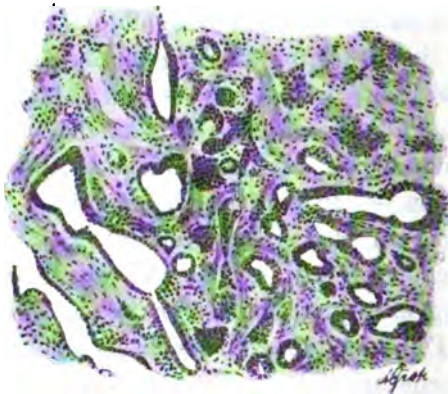


Fig. 8.

Von demselben Fall wie Fig. 7. Cystadenofibromatöse Degeneration der ganzen Vagina. (Vergr. Leitz-Obj. 3. Ok. 4.)

Ein Teil der kongenitalen Drüsen verdient, wie oben gesagt, diesen Namen kaum, da nur eine Hemmung in den Plattenepithelsträngen vorliegt; es bestehen dann diese Stränge nur aus den Zellen des Strat. basale und können sich zu Schläuchen umwandeln, welche freilich von kleinen tubulösen Drüsen kaum zu unterscheiden sind.

Eine besondere Erörterung verdienen sodann die Schleimdrüsen der Vagina, welche mit den soeben besprochenen keinerlei Ähnlichkeit haben; es handelt sich hier natürlich nur um Schleimdrüsen, soweit sie nicht wie im allerobersten Vaginalteil auf kongenitale Erosion zurückführbar sind, bei denen also zur Feststellung ihrer Herkunft die in diesem Kapitel zu besprechende Dysplasie und Versprengung in Frage kommt.

Bei Föten und Neugeborenen mag diese Art der Schleimdrüsen eine Seltenheit sein, da sie bisher nur einmal vom Verf. beschrieben sind. Wir müssen dann zugleich erörtern, ob bei Erwachsenen die bereits oben erwähnten Befunde, soweit sie nicht auf Erosion zurückführbar sind, aus solchen durch kongenitale Versprengung oder Dysplasie entstandenen Drüsen abzuleiten sind, oder ob sie später, also postfötal entstehen. In letzterem Falle fragt es sich, ob die postfötal entstandenen Drüsen aus gleicher Anlage und gleichen Ursachen entstehen wie die fötalen.

Man sieht schon hieraus, dass es nicht leicht sein wird, sich in diesen Fragen zu orientieren, so lange nicht eine grössere Erfahrung zu Gebote steht. Wir gehen von den Erfahrungen bei Erwachsenen aus, bei denen Schleimdrüsen in grosser Zahl bei einzelnen Frauen beobachtet sind und fragen, ob diese etwa embryonale Anlagen sind.

Wir unterscheiden aber die Frage, ob die Anlage zur Drüsenbildung eine kongenitale ist, oder ob die Drüsen selbst bereits im Fötalleben gebildet sind und fortbestanden haben. Wenn wir sehen, dass in den wenigen bekannten Fällen die Vagina von vielschichtigem Plattenepithel überzogen ist und die Schleimdrüsen keinen Abfluss haben, so dass sie sich überall cystisch dilatieren müssen, so werden wir uns bei älteren Frauen, denn um solche handelt es sich in den wenigen Fällen, nicht besinnen, die nicht cystischen Schleimdrüsen unter dem Plattenepithel als neugebildet anzusehen. Fünfzig Jahre und länger kann selbstverständlich keine Schleimdrüse geschlossen bestehen ohne erhebliche Cystenbildung. Für einzelne Fälle scheint also der Meinungsaustrausch von vornherein ausgeschlossen; Verf. selbst sah bei einer Erwachsenen die ganze Vagina adenofibrös degeneriert, wie bereits erwähnt, mit zahlreichen Plattenepithelausstülpungen, Schläuchen mannigfachster Art und Schleimcysten. Die Verschiedenheit dieser Dinge, ihre Kombination mit Wucherungen des fibromuskulären Gewebes, ihr spätes Auftreten bei älteren Frauen, welche früher mehrfach geboren hatten, lassen die Annahme einer kongenitalen Anlage kaum zu. Danach scheint es ausser Frage, dass das Epithel der erwachsenen Vagina Schleimdrüsen bilden kann. Die Fähigkeit der Schleimzellenbildung wird immer als etwas ganz Besonderes angesehen, ohne dass man hierfür besondere Gründe vorgebracht hat.

Es scheint nicht allgemein bekannt zu sein, dass gerade in der Vagina bei mehreren Tieren (Hunden, Nagern) während der Gravidität eine Verschleimung des geschichteten Pflasterepithels eintritt unter Umwandlung der basalen Zellschicht in mehrschichtiges zylindrisches Epithel, welches sich nach dem Wurf wieder zu normalem Pflasterepithel verwandelt (Salvioli [234], Retterer [213], Lataste [130]).

Verf. kann dieses nach eigener Untersuchung an der Hunde-Vagina bestätigen, bei Meerschweinchen jedoch nicht. — Scheint nach den genannten Befunden und Überlegungen postfötale Entstehung von Schleimdrüsen aus dem Vaginalepithel über jeden Zweifel erhaben, so muss doch unser Interesse in Anspruch genommen werden durch die Frage, ob zu dieser Drüsenbildung nur besondere pathologische Ursachen oder aber besondere kongenitale Veranlagung oder schliesslich beides vereint erforderlich ist, weil wir hieraus vielleicht Rückschlüsse auf die kongenital angelegten Schleimdrüsen selbst ziehen können. Wir können aber leider nur auf das kurz vorher Gesagte verweisen und ohne diese Frage wirklich zu lösen, wiederholen, dass die Mannigfaltigkeit der bei Erwachsenen gleichzeitig vorkommenden Formen von Wucherungen des Epithels nicht gerade eine spezifische Art von kongenitaler abnormer Fähigkeit voraussetzen erlaubt und dass wir es demnach für wahrscheinlicher halten müssen, dass jede Vagina unter bestimmten pathologischen Bedingungen mit Schleimdrüsenbildung zu reagieren vermag, so gut wie andere Schleimhäute, welche keine Drüsen in der Phylogenese aufzuweisen haben.

Wenn wir diese Fähigkeit nun den Erwachsenen glauben zuschreiben zu müssen, so müssten wir das gleiche wohl auch bei der fötalen Vaginal-Schleimhaut voraussetzen? Wohl die Fähigkeit allenfalls, aber nur unter Voraussetzung bestimmter oder vielmehr noch zu bestimmender pathologischer Ursachen, welche beim Fötus schwerlich im gleichen Masse in Betracht kommen, zumal sie selbst bei Erwachsenen eine Seltenheit zu sein scheinen. Wenn wir also an die Betrachtung der kongenitalen Schleimdrüsen herantreten, so müssen wir unter den Ursachen ihrer Entstehung auch die Metaplasie oder Dysplasie nicht ganz ausser acht lassen; würde man z. B. die ganze Vagina der Neugeborenen von oben bis unten mit entzündlichen Wucherungen in die Tiefe und mit Schleimdrüsen besetzt finden, so würde man gewiss zunächst diese Entstehung ins Auge fassen. Solche Fälle sind jedoch nicht bekannt; der einzige mir bekannte Fall von Schleimdrüsen in der fötalen Vagina lässt sich zweifellos einfacher durch Versprengung aufklären, da ausser den vaginalen Schleimdrüsen bei dem neugeborenen Mädchen auch grössere Schleimcysten in der Vaginalwand gefunden wurden und sich vom unteren Vaginalende abnorme Epithelstränge nach oben fortsetzten, welche ebenfalls Schleimdrüsen trugen. Hier liegt aber offenbar

ein Entwicklungsfehler vor, welcher einen Transport von Epithelien aus dem Sinusepithel mit ziemlicher Bestimmtheit vermuten lässt. Die Vaginalanlage des Müllerschen Ganges ist anfangs sehr kurz, so dass ein Losreißen und Verschleppen von Zellen des entodermalen Epithels vom Sinus urogenitalis im rapiden Längenwachstum der Vagina wohl weiter aufwärts gelangen könnte. Eine solche wahre Versprengung entodermalen Epithels kann also in Ausnahmefällen, wie in dem oben erwähnten Falle des Verf. zur Erklärung von Schleimdrüsen dienen.

Aber noch auf andere Weise könnte das Vestibularepithel entodermaler Herkunft in die Vagina verlagert werden, nämlich dadurch, dass es durch den Introitus vaginae, also von innen in die Vagina hineingezogen würde. — Einen gleichen Vorgang setzt Veith (273) voraus zur Erklärung von Talgdrüsen in der Vagina: dem Verf. erscheint diese Hypothese für die Entwicklungszeit sehr bedenklich, da erst am Ende des Fötallebens das Entoderm des Vestibulum von dem Ektoderm verdrängt wird und infolgedessen die Nymphen wenigstens an ihrer inneren Fläche erst im postfötalen Leben Talgdrüsen erhalten, so dass Veiths Befund, an einer älteren Frau erhoben, wohl nur durch postfötale, vielleicht narbige Retraktion oder durch Überhäutung von Erosionen entstanden sein kann. Die genannte Art der Einwanderung vestibularen Epithels in die Vagina würde also den untersten Teil der Vagina betreffen, steht aber auf rein hypothetischem Felde; in der normalen Entwicklung dürfte dieser Fall nicht eintreten. Sehr viel wahrscheinlicher bleibt stets die Versprengung von Vestibularepithel (welches mit dem Sinusepithel identisch ist) von aussen her in die Vaginalwand.

Wir haben die Vaginaldrüsen nur als ein Beispiel unserer Betrachtung zugrunde legen wollen, um daran zu zeigen, dass die Feststellung einer Versprengung unter scheinbar einfachen Entwicklungsbedingungen immerhin recht schwierig sein kann, weil gerade bei diesen einfachen Arten von Heterotopien die Dysplasie, Metaplasie und der Atavismus in Frage kommen. Gleiches gilt, wie gesagt, für den Uterus, die Ovarien usw.

A. Aberration genitaler Gewebsarten.

Die Abtrennung dieser Art ist bereits oben als willkürlich bezeichnet worden; welche Vorteile sie bieten kann, soll das Weitere lehren, jedenfalls erleichtert sie die Übersicht. Auch eine Einteilung in Aberration mit und ohne Gewebsversprengung auf neuen Boden kann nicht streng durchgeführt werden, kann aber in diesem Kapitel bis zu einem gewissen Grade versucht werden, während sie bei der Aberration extragenitaler Gewebsarten in die Genitalien natürlich nicht in Frage kommt.

Einfache Form der Aberration ohne wesentliche Versprengung.

Wir beginnen mit den einfachsten Formen der fötalen Absprengung, wobei es zwar zu einer Trennung vom Muttergewebe, aber nicht zu einer völligen Versprengung vom Mutterboden entfernt zu kommen braucht. — Es handelt sich bei den hier in Aussicht genommenen Fällen um eine Trennung epithelialer Teilchen von der Oberfläche, welche nicht selten in späterer Zeit des Fötallebens vorkommen, z. B. im Uterus, Vagina, Vulva (R. Meyer, Ferroni [54]) und meist durch bindegewebige Abschnürung exponierter Teilchen erklärt werden. Die abgetrennten Teile können freilich auch durch starkes Wachstum der trennenden Bindegewebsschicht dermassen von der Oberfläche abgedrängt werden, dass sie nicht mehr in der Schleimhaut liegen bleiben, sondern in die Wand der Organe „versprengt“ werden. Diese Teile können zwar dem Mutterboden ähneln, besonders wenn sie mit Stroma abgesprengt oder versprengt werden, können aber besonders durch cystische Dilatation ein erheblich verändertes Aussehen gewinnen. Ist jedoch das Epithel noch nicht differenziert gewesen, so ist es eine schwer zu beantwortende Frage, in welcher Richtung es sich ausdifferenzieren wird, wovon später.

Auch abnorme Einstülpungen des Oberflächenepithels, welche gewissermassen schon eine „Verlagerung“ bedeuten, können gelegentlich zur Abschnürung kommen; so entstehen also je nach der Region kleine Atheromcysten, Plattenepithelcysten in den Labien, im Hymen, Schleimcysten von den Vestibulardrüsen, insbesondere der Bartholinschen Drüsen; ferner Cysten und Schleimhautinseln im Uterus, Cysten der Vagina, Prostatacysten usw. Alle diese Dinge habe ich (147, 150, 154, 156) wiederholt bei Föten und Neugeborenen beobachtet und beschrieben. — Auch in anderen Organen sind sie bekannt; Verf. hat auch Absprengungen von Nierenteilchen im Nierenbecken bei Föten gesehen. — Bei Erwachsenen können diese Dinge durch Sekretion oder Epithelproliferation zur Cysten- und Tumorenbildung führen; da sie aber meist in der Schleimhaut selbst oder dicht darunter sitzen, so ist es nicht immer nötig, noch möglich, sie auf kongenitale Abschnürungen zurückzuleiten. Derselbe Vorgang ist bei Erwachsenen ebenso gut möglich und jedenfalls häufiger, besonders an solchen Stellen, welche durch Schädlichkeiten aller Art Entzündungen preisgegeben sind. Diese selbstverständlichen Dinge müssen ausdrücklich hervorgehoben werden, weil es merkwürdigerweise immer noch Autoren gibt, welche die Wucherung der Schleimhaut in die Tiefe und Abschnürung von Teilen der Wucherungen als ein Reservatrecht der Föten respektieren.

Als besonders häufige kongenitale Cystenbildung muss ich die am Sulcus coronarius praeputii clitoridis und ferner im Sulcus interlabialis bezeichnen. Die Cysten stammen meist aus verkümmerten Talgdrüsenanlagen und hängen oft noch mit dem Oberflächenepithel zusammen, aber nicht immer. Diese Cysten können klinisches Interesse durch bedeutende Grösse in seltenen Fällen gewinnen. Von Herrn Oberarzt Henkel aus der Universitäts-Frauenklinik in Berlin erhielt ich eine faustgrosse Cyste von der Clitoris; sie sass, wie die Untersuchung ergab, am Präputium und war mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet.

Auch bei Erwachsenen können ebenso gut wie bei Föten abgeschnürte Teile allein durch cystische Dilatation ohne anderweitig wesentliche Gewebsverschiebungen an ungewöhnlichen Stellen zum Vorschein kommen; so z. B. in der Vaginalwand Prostatacysten, Bartholinsche Cysten (selten, Verf. besitzt durch Güte des Herrn Löhlein einen Fall aus dem Lazaruskrankenhaus), Cysten von Rektaldrüsen; ferner an den Labien Cysten vom Vestibularepithel, worauf wir noch zurückkommen, da hier ausser der Abschnürung noch andere Entwicklungsfehler im Spiele sind.

Neuerdings sind Schweissdrüsenadenome der Vulva von Pick (200, 201) beschrieben worden, welche sich von denen anderer Gegenden nicht unterscheiden und nach Picks Ansicht auf angeborene Grundlagen zurückgeführt werden müssen. Auch Klauber (105), welcher gleichzeitig Schweissdrüsentumoren beschrieben hat, ist dieser Ansicht; diese Autoren machen mit Recht auf die Möglichkeit einer Verwechslung mit Karzinometastasen aufmerksam.

Vielleicht sind diese kleinen, meist nur erbsengrossen Tumoren der Vulva doch nicht so selten, wie Pick annimmt; so ist ein derartiger Fall offenbar von Gebhard (72) beschrieben, aber nicht gedeutet worden und ich selbst habe einen Fall kennen gelernt, welcher bei gleichzeitigem klinisch als Ovarialtumor diagnostizierten Myom als Karzinometastase von mir gedeutet wurde. Der Fall ist im Besitz von Prof. C. Ruge und wird von anderer Seite beschrieben werden. — Es lohnt sich also, auf diese kleinen Knötchen zu achten, ob jedoch eine angeborene Grundlage, eine Missbildung der Schweissdrüsen nötig ist, möge dahingestellt bleiben; immerhin kann eine Abschnürung von Schweissdrüsen beim Fötus auch vorkommen. Jedoch ist es nicht statthaft, alle derartigen Knötchen nur auf die Schweissdrüsen zurückzuführen, da besonders an den Nymphen, aber auch an der Basis der grossen Labien Absprengungen anderer Art vorkommen, welche ähnliche Knötchen vielleicht hervorbringen können.

Sodann wären schliesslich noch die Nävi, deren Grundlage sicher kongenital ist, zu erwähnen. Nach Übereinstimmung erfahrener Gynäkologen (Veit [271], Gebhard [72]) ist es eine auffällige Erfah-

fahrung, dass an der Vulva häufiger als sonst an anderen Körperstellen Nävi und Pigmentflecke vorkommen, vielleicht hängt dieses mit der reicheren Pigmentierung der Labien zusammen. Die bekannten Nävuszellen sind in den letzten Jahren das Objekt lebhafter Diskussion gewesen; während sie früher als Endothelzellen galten (Virchow, von Recklinghausen, neuerdings auch Borst), sind sie von Unna (268) und seinen Schülern als Epithelzellen gedeutet worden. Eine Reihe von Autoren haben diese Ansicht bekämpft; Literatur siehe bei Borst (31) und Borrmann (30). Neuerdings hat sich aber wieder Abesser (1), ein Schüler Orths, auf Unnas Seite gestellt, auch Larrass (130a), ein Schüler Lubarschs, nimmt wenigstens für einen Teil der Nävi Unnas Ansicht an. Marchand (136) glaubt, dass die Nävuszellen weder Epithel- noch Bindegewebszellen seien, sondern aus dem Epithelverband losgelöste und wieder indifferent gewordene Zellen, welche bald mehr nach der einen, bald mehr nach der anderen Seite hin sich gestalten. Nach Kromayer (124) sollen normalerweise losgelöste Epidermiszellen in das Bindegewebe verlagert werden. Ja dieser Autor lässt sogar die Cutis vasculosa und Cutis propria vom Epithel abstammen.

Ribbert (213a) schliesslich hält die nicht pigmentierten Nävuszellen für Vorstufen der Chromatophoren, einer besonderen Zellart, welche jedenfalls nicht epithelialer Herkunft sei. Eine Entscheidung dieser Frage liegt also noch nicht vor, auf deren Einzelheiten einzugehen liegt kein Grund vor, da die Vulvanävi keine Ausnahmestellung einnehmen. Bekanntlich entstehen auch Tumoren aus diesen Nävi, von denen die grossen malignen Tumoren je nach ihrem mehr diffusen oder mehr alveolären Bau und je nach der Auffassung der Nävuszellen Sarkome oder Karzinome genannt werden. Ihr Pigmentreichtum sichert ihre Diagnose. An der Vulva speziell sollen solche Melanotumoren häufig sein (Veit, Gebhard), jedoch ist der Pigmentgehalt nicht immer massgebend, wie eine Beobachtung Gebhards zeigt, in welcher erst im Rezidiv die melanotische Färbung auftrat; das gleiche ist an anderen Körperstellen bekannt und erklärt sich nach Ribberts Hypothese daraus, dass die Nävuszellen indifferente Vorstufen der Chromatophoren sind; Ribbert selbst freilich behauptet, dass sich die Nävuszellen an der Tumorbildung meist nicht beteiligen.

Letzteres mag wohl zutreffen für die grösseren Geschwülste, aber nicht für kleinere papillomatöse Tumoren, welche sich scheinbar nicht selten an der Vulva bilden. Veit wenigstens gibt an, kleine warzige Hervorragungen „kleine Papillome“ „den spitzen Kondylomen nicht unähnlich“ so oft an der Vulva gesehen zu haben, dass sie sich unmöglich alle in maligne Tumoren umwandeln könnten, da sonst das vulväre Karzinom viel häufiger sein müsse. — In zwei solchen kleinen

Papillomen fand ich den allergrössten Teil des Gewebes aus Nävuszellen bestehend ohne jede Pigmentierung.

Nach dem Gesagten ist es also bis jetzt nicht sichergestellt, dass die Nävi aus Absprennungen des Oberflächenepithels entstehen, wie Unna und seine Schüler behaupten, wir führten sie jedoch hier auf, weil ihre Stellung in der Pathologie noch nicht geklärt ist. Die neueste Literaturübersicht über diesen Gegenstand findet man bei Krompecher (125b).

Zu den Absprennungen von der Oberfläche gehören auch die vom Serosaepithel ausgehenden. Sowohl vom Serosaepithel der Ligamente, wie von dem des Uterus und der Tuben gehen zuweilen kongenitale Ausläufer in die Tiefe und können dort abgeschnürt werden und sich an Tumorenbildung beteiligen, worauf wir noch zurückkommen. — Die gleiche pathologische Fähigkeit, welche wir somit an allen Stellen der Genitalien, an der inneren wie äusseren Oberfläche kennen gelernt haben, darf man auch dem Oberflächenepithel des fötalen Ovariums zutrauen, zumal hier bekanntlich während der ganzen Entwicklungszeit normalerweise Einstülpungen erfolgen. Hierbei kann es auch wohl zu Abschnürungen von kleinen Zellgruppen kommen, deren Charakter lediglich von der Entwicklungszeit abhängen wird, da nach neueren Anschauungen das Oberflächenkeimepithel durch Einwucherung in das primitive Ovarialstroma zuerst die Retekanälchen, in einem zweiten Schub die Markstränge und in einem dritten Nachschub schliesslich die Keimschläuche liefert, mit welchen es zunächst durch einen Gang verbunden bleibt. (Näheres siehe mit Literaturangaben bei Waldeyer [279]). Die hierbei möglichen Absprennungen können unter allerlei Zellveränderungen später zu Kystomen Veranlassung geben. Burkhard (34), ein Schüler Ribberts, nimmt an, dass alle Ovarialkystome dem gleichen Epithel entstammen und dass ihre Entstehung nur durch bereits im fötalen Leben angelegte Missbildung aller Bestandteile des Ovariums möglich sei, während aus einem fertigen Ovarium niemals ein Kystom entstehen könne. Auf Ribberts neuerliche Auffassung der Ovarialkystome einzugehen, ist hier nicht der Platz; wir werden bei den Teratomen darauf hinzuweisen haben. — Burkhard wurde zu seiner Anschauung gebracht dadurch, dass er in einem Falle weder Follikel noch Eier in der Rindenschicht des Ovarium antraf. Dies ist aber durchaus nicht immer der Fall, wie Verf. von zahlreichen Ovarialkystomen weiss, ausserdem gehen die Follikel und Eier sowohl bei Wucherung des Stromas, als durch den Druck der Kystome zugrunde.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen Walthards (280) Untersuchungen an zahlreichen Ovarien aller Altersklassen; die Pflaster-

epithel-, Flimmer- und Becherzellherde, welche er unter der Oberfläche fand, will er weder von dem Oberflächenepithel noch vom Follikel­epithel, noch von den Vorstufen dieser Zellarten abstammen lassen, sondern fasst sie als kongenital in das Ovarium verlagerte Zell­nester auf; aus welchem Zellmaterial sie stammen mögen, lässt Wal­thard allerdings unerörtert. Dieser Autor, wie andere, namentlich aber Ribbert hält die Epithelform (Flimmer-Becherzellen) für einen Anstoss gegen ihre Herkunft von normalen Ovarialbestandteilen. Die Umformung scheint ihnen unmöglich; aus welchen Gründen, ist unerfindlich. Flaischlen (60), Pfannenstiel (192) dagegen halten die Umwandlung des Keimepithels in Flimmerepithel für erwiesen.

Auch die Umwandlung des Oberflächenepithels des Ovariums in Becherzellen auszuschliessen, liegt kein Grund vor, da Lubarsch (135) Gleiches sogar im Endokard nachgewiesen hat; auch im Uteruscorpus kommen bei Neugeborenen Becherzellen zuweilen vor, während sie später fehlen. Auch besitzt Verf. ein papilläres Adenokystom des Ovarium, in welchem das Zylinderepithel nur an einzelnen Stellen in grosse Becherzellen umgewandelt ist. Eine Becherzelle ist keine Zell­form an und für sich und kann durch schleimige Entartung des Zell­inhaltes entstehen.

Also weder die Becher- noch Flimmerepithelform spricht gegen die Herkunft der Ovarialkystome von dem Oberflächenepithel. Erwähnenswert ist noch, dass Walthard seine Pflasterepithelherde unter dem ovariellen Oberflächenepithel mit denen der Tuben und Ligamente (Schickele [241], R. Meyer [160]) identifiziert, welche er ebenfalls stets für kongenital hält. Auch diese Anschauung erklärt sich aus der Abneigung gegen die Annahme, dass sich im postfötalen Leben Ober­flächeneinstülpungen bilden können.

Die Entwicklung der Keimdrüsen ist noch nicht bekannt genug, aber so viel ist sicher, dass Einverleibungen von fremden Zellen in der ersten Anlage nur komplizierte Keime sein können, wie sie als Grund­lage der Teratome gedacht werden; im Laufe der weiteren Entwicklung tritt die Oberfläche des Ovariums nicht mit Organen in Beziehung, denen sie besonders geartete Zellen entnehmen könnte; hier kämen nur Cölomepithelien und allenfalls später Zellen der Finnbrien in Betracht; auf letzteres kommen wir noch zurück. Woher sollen also die Becher­zellen stammen? Die Annahme, dass abgeschnürte Zellen der Ober­fläche sich unter pathologischen Bedingungen umwandeln, ist jedenfalls sehr viel näher liegend.

Es wäre auch ganz unhaltbar, anzunehmen, dass Becherzellen haltende Kystome aus Becherzellen entstanden sein müssten; vielmehr sind nur einzelne Partien derselben mit Becherzellen versehen. —

Auch Borst (31) zieht eine kongenitale Abnormität des Keimepithels als Grundlage der Kystome vor; aber er sieht sie nur in abnormen Einstülpungen und Sprossenbildungen des Keimepithels; dagegen ist ihm ein „plötzliches degeneratives Wachstum des Keimepithels“ im späteren Leben schwer verständlich. — Diese Anschauung müsste doch wohl erst durch Tatsachen gestützt werden; es handelt sich in dieser Frage nicht etwa um das Keimepithel allein, sondern überhaupt um alle Oberflächenepithelien, denen einige Autoren die Fähigkeit im post-fötalen Leben Einstülpungen in die Tiefe zu liefern abstreiten möchten. Der Grund hierfür ist nur durch die Neigung erklärlich, die kongenitalen Abnormitäten als Grundlage der Tumoren anzusehen. Mag dies für noch so viele Fälle zutreffen, eine Verallgemeinerung dieser Hypothese birgt in ihrer Einseitigkeit die Gefahr, dass daraus rückschliessende Anschauungen über die verschiedensten pathologischen Vorgänge, so auch über die Einstülpungen und Wucherungen entstehen. Die post-fötalen Einstülpungen der Oberflächenepithelien sind ebenso selbstverständlich, wie die fötalen; (Salpingitis, Vaginitis, Urethritis, Cystitis usw.). Auch das Serosaepithel hat diese Fähigkeit im postfötalen Leben, wie man fast bei jeder Entzündung nachweisen kann. Wenn sie an einigen Stellen häufiger, an anderen seltener sind, so mag das an der Art des unterliegenden Gewebes liegen. Warum soll also das Oberflächenepithel des Ovariums eine Ausnahme machen? Dass nun gar zum „plötzlichen degenerativen Wachstum“ eine im Fötalleben erfolgte Abschnürung des Oberflächenepithels mehr disponieren soll, als eine später entstandene, wäre noch zu begründen. — Ein anderes ist es, ob man überhaupt die grösseren Kystome und Tumoren von Einstülpungen des Oberflächenepithels ableiten soll, einerlei, ob sie fötal oder postfötal abgeschnürt werden. Diese Frage ist bisher nicht gelöst und erscheint dem Verf. nach eigenen Untersuchungen schwer zu beantworten.

Aberration genitaler Gewebsarten in den Genitalien mit Versprengung.

Wenden wir uns nun denjenigen Befunden zu, welche als Gewebsversprengungen gedeutet werden, so tritt bei diesen mehr und mehr das Interesse an dem weiteren Schicksal der versprengten Gewebe, also vor allem ihre Bedeutung für die Pathologie der betroffenen Organe in den Vordergrund. Dabei können wir nicht umhin, auch die Hypothesen zu berücksichtigen, welche für gewisse pathologische Zustände, besonders für Tumoren versprengte Gewebe als Ausgangspunkt ansehen und so werden wir denn einerseits die Befunde an Föten, andererseits die hypothetischen Versprengungen und drittens die Tumoren einander gegenüber zu stellen haben. Die Übersicht über die wirklich nachge-

wiesenen Versprengungen wird freilich unter der Fülle der Hypothesen leiden, aber es würde unendliche Wiederholungen kosten, wollten wir nicht das ganze Gebiet einschliesslich der Hypothesen abhandeln.

a) Äussere Genitalien. Ovarien.

Die auf Versprengung genitaler Gewebsarten basierenden embryonalen Einschlüsse in den Genitalien betreffen ganz überwiegend den Uterovaginalschlauch, soweit unsere jetzigen Kenntnisse reichen. Der Erkenntnis zugänglich sind freilich bisher nur die epithelialen Versprengungen, während bindegewebige bisher kaum in Frage kommen, vielleicht auch selten vorkommen; dagegen als Begleiter der versprengten Epithelien ist auch manchmal das Bindegewebe in Betracht zu ziehen.

Die äusseren Genitalien spielen in diesem Kapitel keine grosse Rolle; ihre auf Persistenz embryonaler Gewebe und Organe beruhenden Einschlüsse sind wohl mit geringer Versprengung in die Tiefe verbunden, ebenso die im vorigen Abschnitt geschilderten Zellverlagerungen des Oberflächenepithels, aber irgend eine grössere Rolle haben sie in der Pathologie nicht gespielt. Neuerdings hat Pick (203a) ein polypöses Kystom der Nympe auf aberrantes Entoderm des Vestibulum zurückgeführt; ein ähnlicher Fall Bluhms (26) ist von L. Meyer (145) ebenso gedeutet worden.

Die Ovarien kommen ebenfalls hier nur wenig zur Besprechung, die Urnierenverlagerung in das Ovarium ist eine reine Hypothese und wird bei der Urnierenhypothese der Adenomyome zur Sprache kommen. Die übrigen genitalen Gewebsversprengungen im Ovarium sind ebenfalls noch nicht genügend bekannt; wir sehen hier ab von den etwaigen Versprengungen der Oberflächenepithelien, welche im vorigen Kapitel besprochen wurden und weisen kurz auf Abtrennungen von Granulosazellhaufen hin, welche namentlich Walthard (280) in jüngster Zeit beschrieb und in der Tat, wie Verf. bestätigen kann, bei älteren Föten schon häufig sind.

Meistens sind diese überschüssigen Granulosaepithelhaufen unbedeutend, vornehmlich liegen sie in der Rinde; aber auch näher dem Zentrum finden sich in einzelnen Fällen ganz bedeutende Überschüsse. Der grösste Herd, welchen Verf. bei einem 8monatlichen Fötus (Sign. Ov. VIII. D.) neben zahlreichen anderen kleineren Haufen beobachtete, besitzt eine schmalere äussere Zone von sehr kernreichem, kurzspindelzigem Bindegewebe, in welchem einzelne kleine Primordialfollikel und Ureier eingelagert sind, während der grösste Teil von einem grossen ganz unregelmässig gestaltetem Granulosazellhaufen gebildet wird. Das bindegewebige Stroma sendet Ausläufer in den Zellhaufen, so dass er unregelmässige Formen im Inneren hat; nach aussen zu ist das Stroma meist scharf von dem Zellhaufen abgegrenzt; die Granulosazellen haben sogar in den äusseren Zellreihen erkennbar epitheliale Anordnung, während sie mehr im Inneren des Haufens unregelmässiger in Form und Anordnung sind. —

Dieser Herd ist makroskopisch sichtbar, misst ca. $0,4 \times 0,6 \times 0,8$ mm und das Stroma stösst unmittelbar an einen zweiten ähnlichen Herd, in dessen Stroma jedoch

keine Eizellen liegen und dessen Granulosazellenhaufen Lücken aufweist, gross genug für Ureier, jedoch nur mit Zellresten oder Sekret gefüllt. Von diesen Zellherden gibt es Übergangsstufen zu kleineren mehr follikelähnlichen Herden und richtigen Follikeln.

Ob diese Granulosazellenhaufen nun wirklich in der Anlage überschüssiges Granulosaepithel darstellen, oder ob die Zellhaufen etwa gewuchert sind durch entzündliche Reize und ob etwa Eizellen in diesen Haufen gelegen haben und zugrunde gegangen sind, das ist nicht leicht zu entscheiden. Auffallend ist es, dass die grösseren Herde mehr im Zentrum der Ovarien liegen, bis in die Zona vasculosa hinein und dass es Übergänge zu richtigen Primärfollikeln gibt. Verf. neigt mehr zu der Ansicht, dass hier sekundäre Wucherungen vorliegen, an welchem sich ausser dem Granulosaepithel auch das Stroma beteiligen kann und dass die Eizellen hierbei zugrunde gehen.

Besonders erwähnenswert scheint uns auch bei einem anderen Fötus von ca. acht Monaten (Sign. Ov. VI) ein bindegewebiger Herd, welchen man sehr wohl mit einem Fibrom vergleichen kann.

Das Ovarium ist nicht sehr vorgeschritten in der Entwicklung, jedoch noch in normalen Grenzen; Granulosazellschläuche spärlich; einzelne Ureier ohne Granulosa mehr zentral gelegen. Primordialfollikel wenig und klein, kein einziger grösserer. Der fibromatöse Herd ca. $0,5 \times 0,5 \times 1,0$ liegt in der Rindenschicht des Ovariums, reicht aber bis an die Zona vasculosa. Auffallend an dem Herde ist ein helleres Zentrum und eine dunklere, weil zell dichtere äussere Zone; aber die äussere zell dichte Zone geht in die innere ohne scharfe Grenze und ebenso nach aussen in das Ovarialgewebe unscharf über. In der zentralen Partie liegen ganz vereinzelte degenerierte Ureier, in der zell dichteren Aussenzone sind kleine Primärfollikel und Ureier vereinzelt eingelagert.

In der peripheren Schicht des Herdes sind die Kerne kurzspindelig und so dicht gelagert, dass man zwischen ihnen kaum Protoplasma sieht. Im Zentrum des Herdes sind die Kerne etwas länger, das Protoplasma der Zelleiwer hell. Die Kerne sind im ganzen Herde sehr kräftig gefärbt. Einzelne kleine Zellzüge in dem Herde erinnern durch strangförmige Lagerung an Muskulatur.

Dieser bindegewebige Herd gleicht einem diffus wachsenden Fibrom; auffällig ist nur das weniger zell dichte Zentrum, welches vielleicht früher Granulosazellen beherbergt hat. Im Vergleich mit dem kurz vorher beschriebenen Falle liegt diese Annahme nahe, ohne dass sie zu beweisen wäre; vielleicht handelt es sich auch nur um eine isolierte Wucherung des Stromas.

Im Verhältnis zur Grösse des Ovariums fallen diese kleinen Herde natürlich sehr auf; was jedoch später aus ihnen geworden wäre, darüber lässt sich bisher nichts sagen. Verf. hat bei Erwachsenen nur einmal kompakte Granulosazellenherde angetroffen. In diesem Falle (Sign. K. XXXII, 54) liegen benachbart eine Follikelcyste und zwei Granulosazellenherde mit scharfen Konturen; das Granulosaepithel der soliden Herde und der Cyste gleichen einander sowohl in den Zellformen als besonders durch zahlreiche, mit koaguliertem Inhalt gefüllte, ziemlich gleichmässig kleine Höhlen, um welche sich die Granulosazellen gleichmässig/grup-

pieren. Ob diese Bildungen auf kongenitaler Anlage beruhen, ist dahingestellt. Ich neige mehr dazu, sie wegen ihrer scharfen Konturen als pathologische Granulosawucherungen in Follikeln anzusehen. — Doch sei dieser bisher unbekannte Befund hier mit den kongenitalen Granulosazellherden zusammen erwähnt, um die Aufmerksamkeit der Untersucher auf ähnliches zu lenken¹⁾.

Um schliesslich auf den fibromähnlichen Herd im fötalen Ovarium zurückzukommen, so lässt sich auch von ihm nicht entscheiden, ob er als eine entzündlich hyperplastische Neubildung der Rückbildung oder der tumorartigen Proliferation zugänglich ist. — Verf. macht hier keinerlei Unterscheidung zwischen Föten und Erwachsenen; er hält bei beiden die hyperplastischen Gewebe in gleicher Weise für rückbildungs- und proliferationsfähig.

Wenn ich die eben genannten Befunde hier anführe, so geschieht das, weil mancher die Frage nicht nur aufwerfen, sondern auch gerne bejahen würde, ob es sich hier um verlagerte oder versprengte Gewebe in den Ovarien handelt. Demgegenüber kann man nur auf die Übergangsbilder zum normalen hinweisen und ein non liquet aussprechen. Vielleicht handelt es sich um eine progressive Tendenz, vielleicht ist dieselbe nur vorübergehend infolge entzündlicher Reizung, vielleicht auch kann es auf diesem Wege zu Verlagerungen kommen.

Wenn die Gewebe verlagert werden, so verbleiben sie jedoch im Ovarialstroma; höchstens könnte man also die Verschiebungen in das Gebiet der Zona vasculosa eine Versprengung nennen. Irgendwelchen Anhaltspunkt, das fibromähnliche Gewebe als eine Versprengung fremden Gewebes in das Ovarium hinein anzusehen, haben wir keineswegs.

Es ist also recht wenig, was wir hier anzuführen haben und auch dieses nicht eindeutig; es muss uns genügen, auf einige bisher unbekannte Befunde hingewiesen zu haben.

Verlagerungen von Ovarialsubstanz auf die Ligamente (Aschoff [8], R. Meyer [154]) können, ebenso wie die Absprengung grösserer Stücke der Keimdrüsenanlage mit Bildung der bekannten akzessorischen Ovarien diagnostische Schwierigkeiten machen, wenn Geschwülste aus ihnen hervorgehen. Eine besondere Disposition zur Geschwulstbildung an ihnen wie an den Kryptorchen ist jedoch nicht bekannt und auch nicht anzunehmen, da bei den Kryptorchen wohl das dauernde Trauma oder die ungünstigen Lebensbedingungen in einer Zwangslage ätiologisch von Bedeutung ist, was bei verlagerten und überzähligen Ovarien nicht immer in Betracht kommt.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Glockner, Arch. f. Gyn. Bd. 75. Heft 1 hat in Fig. 17 einen Tumor des Ovariums abgebildet, welcher mikroskopisch dem oben genannten Befund äusserst ähnlich sieht.

Von fremden Geweben genitaler Herkunft, welche in das Ovarium versprengt werden können, ist nur das Epithel der Tube oder genauer des Fimbrienendes zu nennen. Manche Autoren leiten die Flimmercysten des Ovariums vom Epithel des Müllerschen Ganges ab; mancher mag sich nicht bewusst sein, dass man unter Müllerschem Gang nur die erste epitheliale Anlage des weiblichen Geschlechtskanals versteht. — Etwas einseitig wird die Hypothese Marchands (141) neuerdings von Kossmann (118) vertreten, welcher meint, dass aus dem Keimepithel sich an abnormen Stellen Fimbrienepithel bilden könne. Dieser Annahme geht die Voraussetzung vor, dass das Bildungsmaterial des Müllerschen Ganges und des ovariellen Oberflächenepithels (Keimepithels) ein gemeinsames „Keimepithel“ darstelle. Kossmann beruft sich auf Williams, welcher in einem Fall Flimmercysten des Ovariums mit schlauchartigen Einstülpungen des Fimbrienepithels in das Ovarialstroma verbunden fand. Kossmanns Hypothese wird freilich hierdurch nicht bestätigt und ausserdem dürfte Williams Befund viel einfacher als postfötale Einwucherung des Fimbrienepithels erklärt werden. Erstens haben nämlich das Oberflächenepithel des Ovariums und das Bildungsmaterial des Müllerschen Ganges schwerlich eine solche Verwandtschaft, dass sie dem ersteren gestattete, einmal dieses, ein andermal jenes Gewebe zu bilden, genau so wenig, wie man voraussetzen würde, dass das Epithel des Müllerschen Ganges Follikelepithel bilden könne. Die Fähigkeit, Zylinderzellen, auch Flimmerzellen zu bilden, soll dem Oberflächenepithel des Ovariums gewiss nicht bestritten werden; es wird zu dieser Leistung jedenfalls befähigt sein, sobald es nicht durch seine Beziehungen zum normalen Ovarialgewebe genötigt ist, Follikelepithel usw. zu bilden. Aber das beweist ebensowenig eine nahe Verwandtschaft mit dem Müllerschen Epithel, wie mit dem übrigen Serosaepithel.

Zweitens aber sind die Beziehungen zwischen dem Müllerschen Trichter und dem Ovarium in der ersten Zeit gar keine so nachbarlichen, dass man etwa eine Verlagerung von Müllerschem Epithel auf das Ovarium annehmen sollte. In späterer Zeit, besonders aber im späteren Leben werden die Beziehungen durch Ausbildung der grossen Ovarialfimbrie und pathologischerweise durch Verwachsungen sehr viel innigere, so dass eine postfötale Einwanderung von Fimbrienepithel in das Ovarium sehr leicht denkbar ist. Verf. hat unmittelbar unter der Oberfläche des Ovariums, auf welcher Fimbrien in Adhäsionen lagen, einmal eine Schleimcyste, einmal papilläre Cystchen mit Epithelbekleidung, ähnlich dem Fimbrienepithel, gesehen.

Ob diese Dinge aber zu besonderen Kystomen Anlass geben, scheint bei der Indolenz des Fimbrienepithels recht wenig glaubwürdig.

Versprengung genitaler Gewebsarten im Genitalkanal und in den Ligamenten.

Wir wenden uns nunmehr hauptsächlich dem Genitalkanal zu, in welchem die epithelialen Versprengungen sowohl durch systematische Untersuchungen der fötalen Genitalien, als auch durch ihre Rolle in der Adenomyomlehre in neuerer Zeit zu besonderer Beachtung gelangt sind. Auch die Ligamente werden hier zugleich Betrachtung finden und die Verlagerungshypothesen.

Entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen.

Ohne Kenntnis der Entwicklungsgeschichte ist ein Eindringen in die nachfolgenden Fragen nicht möglich. Bis heute gibt es keine Arbeiten noch Lehrbücher, aus welchen ein Verständnis dieses schwierigen Kapitels der Entwicklung zu gewinnen wäre.

Dem Leser, welcher aus dem Folgenden einen leicht verständlichen Überblick über diese Fragen zu schöpfen denkt, möge jede Hoffnung schwinden. Ohne besondere Vorkenntnisse ist das ganz unmöglich. Dennoch soll der Versuch gemacht werden, die Hauptpunkte zu skizzieren, besonders diejenigen, in welchen Verf., gestützt auf eigene Untersuchungen, von anderen Ansichten abweicht. — Selbstverständlich kommt nur das zur Erörterung, was für unsere speziellen Fragen von Bedeutung sein kann.

Am Schlusse des Kapitels, welches die Deutung der bei Föten und Kindern erhobenen Befunde von Versprengungen im Genitalkanal bespricht, findet der Leser, welcher sich die theoretischen Erörterungen sparen will, eine kurze Übersicht über das ganze Kapitel.

1. Wolffscher Körper oder Urniere. Entwicklung und Lage.

Eine hervorragende Rolle in den Versprengungshypothesen spielt neuerdings der Wolffsche Körper oder Urniere, dessen Bedeutung für die Pathologie sehr überschätzt wird. Dennoch müssen wir den Hypothesen ihrer Verbreitung in der Literatur entsprechend Raum geben. Vorausgesetzt sei zum Verständnis dieser Hypothesen nur das Notwendigste aus der Entwicklungsgeschichte.

Es herrscht allgemein die Ansicht, dass bei Amnioten nicht wie bei den Anamnioten eine Beziehung zwischen den Urnierenkanälchen und dem Cölomepithel im engeren Sinne bestehe, sondern dass bei den Amnioten das Urnierenblastem, nachdem es in der Mittelplatte zwischen Urwirbel und Seitenplatte gebildet ist, sich gänzlich von der zum Cölom werdenden Mittelplatte ablöst. — Dieser Punkt ist von Bedeutung für unsere Frage, weil die Bildung der Urnierenkanälchen nach dieser Ansicht bei Amnioten nicht von Cölomepithel der Cölomhöhle abhängig ist, sondern sich in dem Urnierenblastem durch Abschnürung

in Segmente, Aushöhlung und Sprossung gegen den Wolffschen Gang vollzieht. —

Verf. (161) hat bei Meerschweinchen-Embryonen nachgewiesen, dass Urnierenkanälchen nur unter Kommunikation der Urnierenbläschen mit dem Cölomepithel und sogar der Cölomhöhle gebildet werden. Auch beim Menschen hat er an zwei Embryonen Cölomeinstülpungen gefunden und nimmt an, dass der Vorgang der Urnierentwicklung hier ähnlich sei, wie bei *Cavia cobaya*. In dem zwischen Urniere und Niere gelegenen Blastem entwickeln sich keine Kanälchen beim Menschen Meerschweinchen und Schwein.

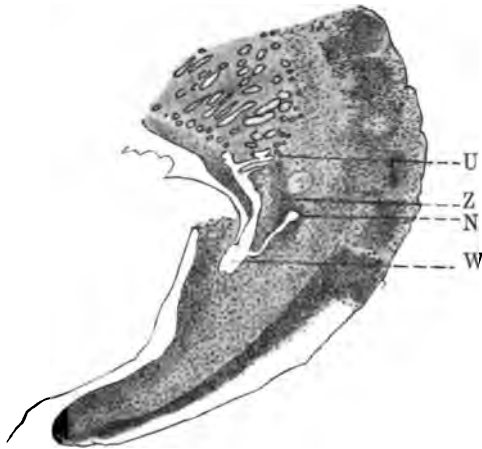


Fig. 9.

Sagittalschnitt durch Schweinsembryo von 10 mm (Schwanzende). U = Urnierenkanälchen am unteren Ende der Urniere. Z = nephröses Zwischenblastem zwischen Nierenblastem und der Urniere. N = Nierenknospe des Ureters umgeben von Nierenblastem. W = Wolffscher oder Urnierengang, kaudales Ende unterhalb der Uretereinmündung. Die Mündung des Urnierenganges in den Sinus urogenitalis ist nicht zu sehen, weil dieser mehr medianwärts liegt. (Sign. Sus 10 mm Obj. 8. Vergr. Leitz-Lupe, Zeichenokular.)

Es sind diese Untersuchungen von Belang für unsere Frage, weil dieses zwischen Niere und Urniere belegene Blastem im späteren Gebiet des Genitalstranges ursprünglich gelegen ist; dieses Zwischenblastem entfernt sich jedoch mit der Niere schnell dorsal und kranialwärts, so dass es von seiner Ursprungsstelle nahe am distalen Teile des Urnierenganges sehr bald entfernt wird.

Es müssten also grobe Störungen sein, welche dies Blastem an seiner Wanderung verhinderten, und ausserdem den normalerweise stets erfolgenden Schwund aufhielten.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint uns, dass Urnierenkanälchen den Wolffschen Gang stets nur soweit begleiten, als er dem Cölomepithel dicht benachbart ist. Diese Stelle liegt anfangs sehr weit kaudal,

rückt aber schnell empor, jedoch bleibt der Wolffsche Gang dem Cölomepithel stets benachbart bis zu der Stelle abwärts, bis zu welcher die kaudalen Urnierenkanälchen höchstens schwanzwärts reichen. Dort wo der Urnierengang von dem Cölomepithel sich entfernt und im mesenchymalen Gewebe liegt, werden keine Urnierenkanälchen mehr gefunden; diese Stelle wird später durch die Plica genito-inguinale oder inguino-mesonephrica (Lig. rotundum) markiert, so dass unterhalb dieses Bandes, also im späteren Uterovaginalgebiet keine Urnierenkanäle mehr vorhanden sind. Nach oben, kopfwärts, reicht die Urniere zu Anfang bis hinter das Herz hinauf; sie nimmt also anfangs ein relativ grosses Gebiet ein und wird dann bis zu ihrer Blütezeit trotz absoluten Wachstums relativ kürzer, da unter dem Einfluss ungleichen Wachstums der untere Pol hauptsächlich relativ kranialwärts, der obere Pol absolut kaudalwärts verschoben wird, so dass während der Blütezeit die Urniere etwa von der Nierengegend bis zur Plica inguino-mesonephrica reicht. Gleichzeitig mit ihrem Wachstum hebt sich die ganze Urniere, welche anfangs als eine kleine Leiste der hinteren Bauchwand in die Leibeshöhle ragte, mehr in die letztere hinein und zwar kranial mehr als kaudal; sie erhält hierdurch eine Art Gekröse, entfernt sich also besonders im oberen Teil mehr von der Bauchwand. Diesen oberen Teil nennt man nach Waldeyer den Sexualteil der Urniere, aus welchem später die Epididymis, beim Weibe das Epoophorn (früher Parovarium) hervorgeht nach Verlust der Glomeruli. Nur der untere Teil erhält längere Zeit individuell äusserst verschieden nahe Beziehung zur hinteren Bauchwand. Dieser beteiligt sich nach Waldeyer nicht an der Bildung der Sexualorgane und heisst später Paradidymis bezw. Paroophoron.

Schwindet nun die Urniere allmählich, so wird die Leiste, der Wulst, in welchem sie liegt, schmaler, er wird zu einer Bauchfeldduplikatur, dem Lig. latum; das rudimentäre Epoophoron liegt zwischen dem ampullären Tubenende und Ovarium, also in Mesovarium und Mesosalpinx, eingeschlossen.

Einige Epoophoronkanäle, welche schon frühzeitig in die Keimdrüse einbezogen werden, sollen nach früheren Ansichten als sogenannte Markstränge (v. Koelliker) in der Zona vasculosa gefunden werden, während nach neueren Forschungen (Coert, v. Winiwarter) die Markstränge aus einer Einwucherung des Keimepithels entstehen und durch Bildung eines Rete ovarii erst sekundär mit dem Epoophoron in Verbindung treten.

Ob man also Ovarialgeschwülste auf Epoophoronreste zurückführen darf, ist der neueren entwicklungsgeschichtlichen Anschauung nach vorläufig fraglich. Die früher von den Autoren beschriebenen Urnierenadenome in den Ovarien (v. Franqué [65], Neumanu [178],

Vassmer [270] u. a.) können also sehr wohl aus den Marksträngen entstehen, nur gehören diese nicht der Urniere an¹⁾.

Da das Urnierenblastem zur Zeit der Urnierenkanälchenbildung stets medial vom Urnierengang dicht am Cölomepithel liegt und diese Seite später die Rückseite des Lig. latum wird, so ist, einerlei, ob das Cölomepithel sich bei der Kanälchenbildung beteiligt oder nicht, die Ursprungsstätte der Urnierenkanälchen nur am hinteren Blatte des Lig. latum zu suchen und entspricht einer Linie, welche parallel der Tube verläuft. — Diese Linie oder dieser Streifen ist jedenfalls sehr schmal, da nur ein Kanälchen über dem anderen entsteht, nicht zwei nebeneinander (beim Menschen), daher der Vergleich mit der Kammform. Die Bildungsstätte der Urnierenkanälchen ist also äusserst begrenzt und es muss sogleich hinzugefügt werden, dass noch niemals an anderen Stellen CölomepithelEinstülpungen, Urnierenkanälchen gebildet haben. Pathologische überzählige Einstülpungen würden aber, selbst wenn sie vorkämen, nur dann Urnierenkanälchen bilden können, wenn sie das Urnierenblastem erreichen. Aber auch das ist noch zweifelhaft; denn das Urnierenblastem wird schon im Primitivstreifenstadium angelegt, es erfolgt dann eine Sonderung der Seitenplatte, des eigentlichen Cöloms und einer Mittelplatte, des sogenannten Urnierenblastems. Jedoch bleiben auch nach der Segmentierung des Embryo in Urwirbel und Nephrotome, letztere beim Meerschweinchen, mit dem Cölom durch Brücken in Verbindung, welche später aufbrechen und als Cölomeinstülpungen erscheinen. Nach dieser Auffassung entsteht also nicht ein Urnierenkanal durch Cölomeinstülpung, sondern unter vorübergehender Eröffnung der alten Narben des Urcöloms (R. Meyer [161]). Danach würden sekundäre CölomepithelEinstülpungen an abnormen Stellen überhaupt keine Urnierenkanälchen bilden können. —

Es soll hierdurch gezeigt werden, dass die Bildung der Urnierenkanälchen ein örtlich und zeitlich festgelegter Entwicklungsprozess ist, der sich nicht zu beliebiger Zeit oder an beliebiger Stelle wiederholen kann. An diesem Satze muss durchaus festgehalten werden; bisher ist nichts gefunden worden, was ihn erschüttern könnte.

Entwicklungsfehler in der ersten Anlage der Urniere sind bisher nicht bekannt. Die untere Grenze der Urnierenkanälchen liegt wie gesagt hinten lateral, an der tiefsten Stelle des Cöloms dicht oberhalb der späteren Insertion der Plica inguino-mesonephrica (Lig. rotundum) an der Urnierenleiste; weiter abwärts im Gebiete des Genitalstranges verläuft der Urnierengang ohne jede Spur von Urnierenkanälchen zur

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Ich habe kürzlich im Ovarium einer Erwachsenen das Rete ovarii, welches bei Neugeborenen meist aus soliden Epithelsträngen besteht, kanalisiert gefunden.

Kloake, bzw. Sinus urogenitalis und in diesem Gebiete, welches später das Uterusvaginalgebiet ist, ist noch niemals ein Urnierenkanälchen beschrieben worden.

Es persistiert bekanntlich von der Urniere normalerweise beim Weibe nur das Epoophoron, also der zwischen ampullärem Tubenende und Hilus ovarii gelegene Teil. Der untere Teil der Urniere, das Paroophoron hinterlässt dagegen nur manchmal näher der Beckenwand zu gelegene Teile (Aschoff [8, 10], R. Meyer [154]). — Man hat, nebenbei bemerkt, die von Waldeyer eingeführte Einteilung in Sexualteil und sekretorischen Teil der Urniere aufheben wollen (Aschoff [10], Pick [198], Bayer [17]; es ist wohl richtig, dass das Epoophoron ursprünglich auch sezerniert, aber deshalb bleibt es doch allein Sexualteil, während der distale Teil der Urnierenquerkanäle bis zum Ligamentum teres herab bald verloren geht, mit den Geschlechtsdrüsen nichts gemein hat, also ausschliesslich sekretorischer Urnienteil war. Es ist deshalb diese Unterscheidung des Epoophoron und Paroophoron für die Anatomie und Pathologie von Bedeutung¹⁾.

Hypothesen über Verlagerung von Urnierenteilen.

Verlagerung von Urnierenblastem, Zwischenblastem, Nierenblastem.

Bisher ist von den Autoren die Frage, ob in der ersten Anlage der Urniere und insbesondere des Urnierenganges eine Verlagerung in das Uterovaginalgebiet möglich sei, nicht genügend gewürdigt worden. Normalerweise ist der Wolffsche Gang im späteren Uterovaginalgebiet frei von Seitenkanälchen, welche auf die Urniere zurückgeführt werden könnten.

Finden sich abnormerweise dennoch Seitenkanäle am Wolffschen Gang im Uterovaginalgebiet, so kommen ausser den bereits geschilderten Ausstülpungen usw. an der Ampulle des Kanals noch Doppelgänger des Ureters in Betracht, d. h. nicht etwa die bekannte Anomalie der Ureterenverdoppelung²⁾, sondern weiter kranial gelegene Ausstülpungen des Urnierenganges zwischen den untersten Ur-

¹⁾ Neuerdings hat Rieländer (216a), ein Schüler Aschoffs, nach Untersuchungen an Tieren und Menschen sich meiner Auffassung angeschlossen.

²⁾ Felix (58a) fasst die Ureterverdoppelung als Rekapitulation des ehemaligen Zustandes auf. Dem kann sich Verf. nicht anschliessen, da solche Verdoppelungen oder Spaltungen an zahlreichen anderen Organen ebenfalls bekannt sind und besonders deshalb, weil der eine Ureter nicht selten aus dem anderen entspringt, wie denn die beiden Ureteren auch sich weiter oben wieder vereinigen können. Die tiefere Einmündung eines Ureters, welche Felix geltend macht, beweist gar nichts; im Gegenteil, die Einmündung von Doppelgängern des Ureters kann nur in einem ursprünglich mehr kranialen Gebiete des Genitaltraktes erfolgen.

nierenkanälen und der Nierenknospe, wo solche Seitenzweige des Urnierenganges bei Vögeln von Schreiner (244) beobachtet wurden. Eine solche atavistische Reminiszenz käme für ein von R. Meyer (148) beschriebenes Querkänälchen des Wolffschen Ganges im Corpus uteri einer Erwachsenen in Betracht.

Wenn solche Seitenzweige des Ganges frühzeitig genug das Zwischenblastem erreichten, so könnten sie wohl ein Mittelding zwischen Urniere und Nachniere schaffen; niemals wurde jedoch Derartiges beobachtet. Nun kann man, trotzdem normalerweise dies Zwischenblastem zwischen Urniere und Nachniere sehr schnell verschwindet und durch die Niere kranialwärts verschoben wird, es nicht für ausgeschlossen erklären, dass unter besonderer Störung bei dieser normalen Gewebsverschiebung Teilchen des Zwischenblastems zurückblieben. Ganz ausschliessen lässt sich diese Hypothese nicht, jedoch der Nachweis, dass es sich um das Zwischenblastem handelt, lässt sich nicht erbringen; es könnten auch ebensogut versprengte Kanälchen des Nierenblastems sein. Der Unterschied wäre freilich unbedeutend und in beiden Fällen könnte es sich nur um Kanälchen, entstanden aus dem primitiven Blastem, handeln, nicht um Urnierenkanälchen im eigentlichen Sinne des Wortes. Wir werden bei den Mischgeschwülsten auf diese Fragen zurückkommen.

Verlagerung von Teilen der Urniere.

Ausser dem Blastem der Urniere käme weiterhin in Frage, ob Teile der Urniere selbst verlagert oder versprengt werden können.

Zunächst kommt bei dem Descensus der Urniere ein Zurückbleiben von Urnierenresten an der hinteren Leibeswand in Betracht, also von der Herzgegend bis in das Becken. Positiv beweisende Befunde solcher Verlagerungen bei Embryonen sind nur wenig bekannt. Trotz dieser geringen Befunde, von denen weiter unten die Rede sein wird, scheint in Anbetracht des Fehlens grosser Untersuchungsreihen und der gewaltigen Lageveränderungen, welche die Urniere an der hinteren Leibeswand erfährt, die Annahme eines Haftenbleibens von Urnierenteilchen daselbst nicht bedenklich, jedoch mehr für die spätere Entwicklungszeit anwendbar, in welcher das Organ atrophiert und den Zusammenhang der Teile stets einbüsst und besonders für das Paroophoron, welches, wie gesagt, der hinteren Leibeswand näher bleibt. Es scheint deshalb im Prinzip gerechtfertigt, gewisse Tumoren, welche an der hinteren seitlichen Beckenwand und Bauchwand im unteren Teile gefunden werden, auf solche liegen gebliebene Urnierenreste zurückzuführen. Ob der Bau dieser Tumoren im Einzelfalle diese Diagnose stützen kann, das soll ebenfalls weiter unten Gegenstand der Betrachtung werden.

Wenn wir nun als untere Grenze der Urniere die Plica inguino-mesonephrica, das spätere Lig. teres, worin Frankl und R. Meyer unabhängig voneinander übereinstimmen, dauernd als äusserste untere Grenze der Urniere anzusehen haben, so fragt es sich, ob nahe der Ansatzstelle des Lig. teres am Uterus Urnierenteile gefunden werden können, wie mehrere Hypothesen (Bluhm [23], R. Meyer [167, 168], Frankl [62]) annehmen; hier muss vorausbemerkt werden, dass normalerweise die Urniere, nämlich das Paroophoron, sich im Laufe der Entwicklung von dieser Stelle am weitesten entfernt. In relativ grossen Untersuchungsreihen (R. Meyer [154], Aschoff [8], Ferroni [54]) sind Befunde bei Föten und Kindern nicht zu verzeichnen gewesen, in



Fig. 10.

Uterus unicornis Heyder. Am uterinen Tubenende W. G. mit Verzweigungen.

W = Urnierenrest im Lig. lat. nahe dem rudimentären Uterushorn eines 14tägigen Kindes. T = uterines Tubenende. (Sign. Heyder. Vergr. Leitz-Lupe. Ok. 1.)

welchen Paroophoronteiile dem Uterus sehr nahe gelegen hätten. Selbst beim Uterus bicornis¹⁾, wo die Hörner doch ihre Lateroflexion behalten, fand Verf. unter fünf Fällen (bei Föten!) nur einmal Seitenkanälchen am Wolffschen Gang nahe dem uterinen Tubenende, so dass ein Verbleiben von Urnierenteilen am uterinen Tubenende und Uterushorn jedenfalls eine ganz ungewöhnliche Ausnahme sein müsste (s. Fig. 10 u. 11).

¹⁾ Selbst bei einem Uterus bicornis eines 24 mm langen Fötus (Sign. 239) fand neuerdings Verf. die untersten Urnierenkanälchen in Höhe der Ansatzstelle des Lig. ovar. propr. an den Uterus, also in annähernd normaler Höhe in den Wolffschen Gang lateral einmünden, ohne dass Kanälchen sich dem Müllerschen Gang nähern.

Die Möglichkeit einer solchen Abnormität wird nähergerückt durch einzelne Fälle, in denen der Wolffsche Gang in besonderer Nähe des Müllerschen Ganges verbleibt, so dass er in das Corpus uteri zu liegen kommt. Das allein genügt aber noch nicht, da normalerweise an diesem Teil des Wolffschen Ganges keine Urnierenkanäle vorkommen. Man könnte sich aber vorstellen, dass durch das starke fötale Wachstum der Muskulatur am Fundus uteri die Serosa und Subserosa von den Seiten her zur Bekleidung der Hörner benutzt und so ein Teil des Urnierenterrains auf die Hinterwand des letzteren bezogen würde.

Man ersieht hieraus, dass verschiedene Hilfsumstände erforderlich sind, diesen Weg einer Urnierenaufnahme in das Uterushorn gangbar

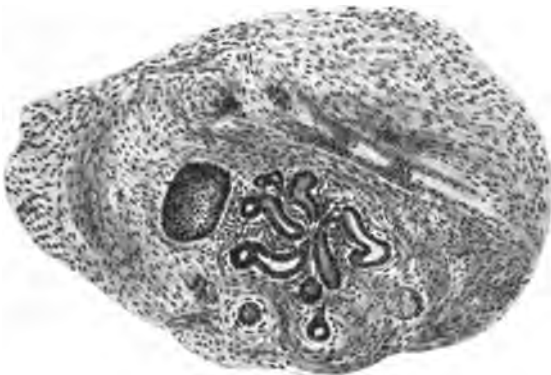


Fig. 11.

Ut. unicornis Heyder. Wolffscher Gang mit Verzweigungen am uterinen Tubenende.
Der Urnierenrest aus Fig. 10. (Vergr. Leitz 3. Ok. 4.)

zu machen; das Zusammentreffen solcher durch Befunde noch nicht bewiesener Voraussetzungen dürfte also äusserst selten, immerhin denkbar sein.

Einige andere Hypothesen setzen ein bei v. Recklinghausens (208) nicht mehr gangbaren Angaben, dass die Urnierenadenome der Tubenwinkel besonders häufig seien; v. Recklinghausen selbst suchte diese Häufigkeit durch die Berührung des Müllerschen Ganges an seiner Dorsalseite mit dem Wolffschen Körper an der sogenannten Kreuzungsstelle beider zu erklären. Diese Stelle liegt nämlich nahe der Insertion des Lig. rotund., allerdings meist höher, wie Frankl (62) ganz richtig betont. — Während Kossmann (120) diese Kreuzung und die Möglichkeit der Urniereninkorporation in den Uterus überhaupt bestreitet, hat R. Meyer die Kreuzung an ungewöhnlich tiefer Stelle, in Höhe des Lig. rot., demonstriert, macht aber doch gegen v. Recklinghausens Annahme geltend, dass sowohl der

Wolffsche Körper, als der Müllersche Gang resp. Uterus einen Serosaüberzug haben, so dass an der Berührungsstelle beider Teile schon abnorme Vorgänge zu Hilfe gezogen werden müssten, um v. Recklinghausens Annahme glaubhaft zu machen.

Die Hypothesen, dass das Lig. teres (A. Bluhm [23]) oder das Lig. ovarii propr. Urnierenkeime auf die Tubenwinkel transportieren könne, ist nach R. Meyers (167) neueren Mitteilungen nicht haltbar, da die Insertionen dieser Bänder keinen wesentlichen Ortswechsel vornehmen, also auch nicht transportieren können.

Alle diese Hypothesen galten der Erklärung der angenommenen Häufigkeit von Tubenwinkeladenomyomen aus Urnierenresten; seitdem diese Histogenese nicht mehr stichhaltig geblieben ist, wie wir noch sehen werden, bedarf es keiner besonderen Hypothesen mehr. Bemerkenswert ist jedoch, dass Verf. selbst gerade das Uterushorn für die einzige Stelle des ganzen Uterovaginalkanals hält, an welcher unter Annahme plausibler Abnormitäten eine Urnierenverlagerung entwicklungsgeschichtlich verständlich gemacht werden kann.

Früher habe ich auch angenommen, dass vorragende Teilchen der Urnierenoberfläche ausnahmsweise zwischen die Müllerschen Gänge während ihrer Vereinigung zum Fundus uteri eingeklemmt werden könnten; nach seiner heutigen Vorstellung der Entwicklung kann ich diese Annahme nicht mehr aufrecht erhalten.

Eine Prädilektion im Bereiche des hinteren Scheidengewölbes für das Verbleiben von Urnierenresten, wie sie nach den Befunden von Adenomyomen (v. Herff [86], Pick [195] usw.) angenommen wurde und auch entwicklungsgeschichtlich neuerdings noch von Frankl zugestanden wird, leugnet Verf. mit Bestimmtheit, weil diese Stelle stets vom unteren Urnierenpol entfernt liegt.

Als weitere Prädilektionsstelle der „Urnierenadenomyome“ wird das untere Ende des Lig. rotundum genannt, von den grossen Labien bis in den Canalis inguinalis hinein. Es hat sich die Anschauung gebildet, dass das Lig. rotundum, welches wie bekannt am unteren Pol der Urniere inseriert, Teilchen der Urniere bei seinem Marsch durch den Leistenkanal hindurch bis in die grossen Labien transportieren könne. Schon in der Einleitung zu diesem Kapitel sprachen wir uns gegen diese Vorstellung vom Bänderwachstum aus. Das Lig. rotundum wächst nicht zur Leistengegend hin, sondern es entsteht, wenn das Uterushorn, der obere Teil des Genitalstranges, sich von der seitlichen Bauchwand entfernt; es entsteht, wie Frankl richtig sagt, durch Wachstumsdifferenz zwischen Urniere und kaudalem Leibeshöhlenende die „Plica genito-inguinalis“ s. inguino-mesonephrica. Erst später macht das Lig. rotundum eine relative Abwärtsbewegung; in Wirklichkeit bleibt

sein unteres Ende immer an derselben Stelle, nur die sich verdickende Bauchwand wächst über das Band hin, wie Frankl (62a) sehr richtig bemerkt. Das Band hat nämlich einen Peritonealüberzug und deshalb wird es nicht von der Bauchwand umwachsen, sondern die Bauchwand wächst und stülpt sich über das Band hinweg. Da also die Leisten-
gegend der ursprünglich tiefste Punkt der Urniere war, so könnten in der Tat wohl einzelne Teilchen oder Zellen der letzteren liegen bleiben, wie R. Meyer und Frankl übereinstimmend annehmen. Da jedoch diese Hypothese nicht das ausschliessliche Vorkommen der Adenomyome am unteren Ende des Bandes aufklären kann, so ist R. Meyer (167) mehr geneigt, diese Tumoren vom Epithel des Wolffschen Ganges abzuleiten, dessen Berührung mit dem Ektoderm gerade in dieser Gegend am längsten dauert, so dass einzelne Zellen des Ganges wohl vom Mesenchym umzingelt und festgehalten werden könnten, welches sich um diese Zeit schon reichlich ausbreitet. Schliesslich kommt in der Leisten-
gegend noch die Hypermastie in Betracht (Aschoff [8], R. Meyer [167]).

Im übrigen Bereich der äusseren Genitalien kann ebenfalls auf Versprengungen von Zellen des Wolffschen Ganges eher gerechnet werden, nicht aber vom Wolffschen Körper.

Schliesslich ist noch des Lig. ovarii propr. zu gedenken, dessen sehr seltener Gehalt an Urnierenkanälchen nach R. Meyer (153) und Frankl (62) nur durch postfötale Wucherung vom Hilus ovarii aus erklärt wird.

Überblicken wir also kurz die Chancen einer Tumorbildung aus Urnierenteilen nach den geschilderten Anschauungen der Entwicklung des Genitalsystems, so scheinen sie äusserst gering zu sein. Sehen wir von den normalen Stellen der physiologischen Urnieren-
überreste im lateralen Teile des Lig. latum und von den Kanälchen im Hilus ovarii ab, so verbleiben nach obiger Kritik erstens die Hypothese einer abnormen, weit kaudal reichenden Anlage der Urniere, von welcher Teilchen mit der Subserosa auf den Genitalstrang (Uterushorn) gezogen werden (N.B. Frankl [62] glaubt irrtümlich, dass ich anderer Meinung sei und das Uterushorn auch ausschliesse), zweitens die Hypothese eines Liegenbleibens von Urnierenteilchen an der hinteren Leibeswand.

Schliesslich blieb die Möglichkeit offen, ob von dem rudimentären Zwischenblastem zwischen Urnieren- und Nierenblastem Versprengungen ausser in Mischgeschwülsten in die Vaginalwand gelangen könnten (s. Mischgeschwülste).

Alle übrigen Hypothesen halten der entwicklungsgeschichtlichen Kritik nicht stand und rechnen mit einer solchen Fülle von zufällig zusammentreffenden Abnormitäten, dass sie nur unter schwersten Missbildungen bzw. gar nicht denkbar sind.

Es ist natürlich leicht gegenüber einer solchen Kritik zu behaupten, man könne doch nicht wissen, ob es nicht Wege einfacher Art gäbe, auf welchen Urnierenteile in das Uterovaginalgebiet gelangen könne. Nun, wenn dem so wäre, so bedürfte es zum Beweise in erster Linie des Nachweises solcher Urnierenteile bei Föten oder Kindern; diese Befunde stehen aber trotz mühsamer Untersuchungen noch immer aus. Ehe wir jedoch an die Betrachtung der Dinge gehen, welche man bei Föten und Erwachsenen auf die Urniere zurückgeführt hat, bedürfen wir, um häufige Wiederholungen zu ersparen, auch einiger entwicklungsgeschichtlicher Voraussetzungen betreffs der übrigen in Differentialdiagnose kommenden Teile, nämlich des Urnierenganges (später Wolffscher Gang) und des Müllerschen Ganges (später epithelialer Geschlechtskanal, Tube, Uterus, Vagina).

2. Urnierengang = Wolffscher Gang.

Es ist bekannt, dass der Urnierengang am Ektoderm entlang kraniokaudalwärts wächst, jedoch aus dem Mesoderm stammt; kaum entwickelt, löst er sich auch bereits vom Ektoderm ab, indem Mesenchym zwischen beiden auftritt, und legt sich an die sogenannte Seitenplatte, das parietale Cölomepithel, an. Die Linie des Cöloms, in welcher der Urnierengang in der Seitenwand der Leibeshöhle bis an ihre tiefste Stelle verläuft, erhebt sich als freie Kante des Urnierenwulstes in die Bauchhöhle hinein. Der Urnierengang liegt also anfangs an dem Cölomepithel; nur von dem kaudalen unteren Ende der Bauchhöhle ab liegt er, wenn einmal vom Ektoderm getrennt, ohne Anlehnung an anderes Epithel im Mesenchym des später sogenannten Geschlechtsstranges; diese Strecke ist freilich zunächst sehr kurz, der Gang erreicht nach kurzem Verlauf die Kloake und infolge starken Längenwachstums der seitlichen Kloakenwand mündet er in den Sinus urogenitalis, welcher durch frontale Teilung aus der Kloake entsteht.

Wir bemerkten bereits, dass Absprengung von Zellen des Urnierenganges in der Leistengegend bei der Ablösung vom Ektoderm vorkommen könne; auch eine partielle Verdoppelung des Ganges ist beschrieben (R. Meyer [152]), welche kaum anders, als durch eine frühzeitige Abspaltung einer ursprünglich gemeinsamen Anlage aufzufassen ist. Die topographische Lage der Überreste des Urnierenganges unter dem Namen des Wolffschen und Gartnerschen Ganges ist bereits im ersten Kapitel genügend skizziert worden, um als Anhaltspunkt bei der differentialdiagnostischen Betrachtung der Adenomyome dienen zu können. Die abnorme Lagerung im Corpus ist auch dort erwähnt und es bleibt nur noch einer Hypothese R. Meyers zu gedenken, dass bei der Trennung des Ganges vom Müllerschen Gang Abspaltungen vorkommen könnten.

Verf. kann diese Hypothese stützen durch den Nachweis eines abnormen Zusammenhanges zwischen beiden Kanälen in der Vagina bei einem 19 cm langen Fötus (s. Fig. 12 u. 13).

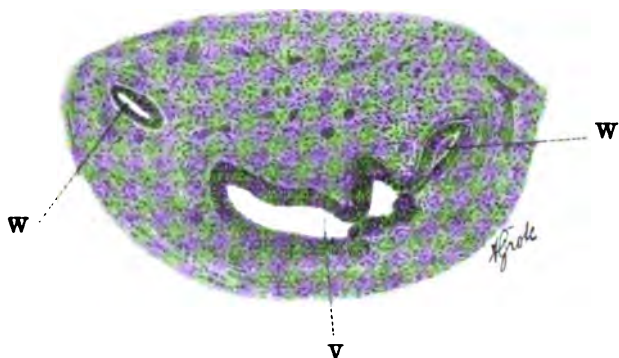


Fig. 12.

19 cm l. Fut. W. G. mit M. G. adhaerent.

Querschnitt durch Vagina eines 19 cm langen Fötus. V = Vagina, mit welcher rechts der Wolffsche Gang = W abnormer Weise zusammenhängt, während er links breit von der Vagina getrennt liegt. (Sign. 154, 19. Vergr. Leitz-Obj. 3. Ok. 1.)

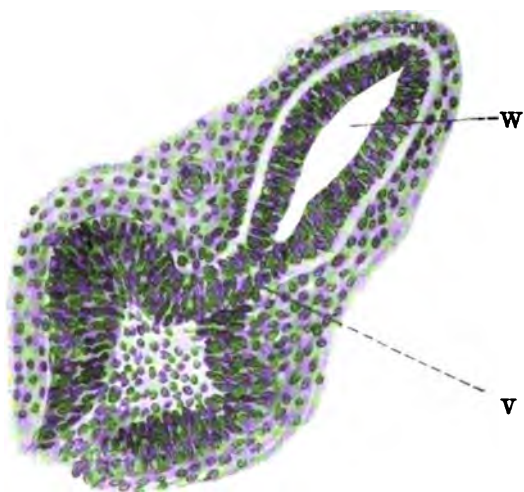


Fig. 13.

19 cm l. Fut. W. G. mit M. G. adhaerent.

Derselbe Fall wie Fig. 12. V = epitheliale Verbindung zwischen Wolffschem Gang = W und Vagina. (Vergr. Zeiss Apochr. 3 mm. Komp.-Ok. 4.)

3. Müllerscher Gang.

Wir müssen dann den Müllerschen Gang auch in Kürze betrachten, welcher als Bildner des weiblichen Genitalkanals, wohlgerne

des epithelialen Bestandteils, bekannt ist. -- Auch diesen Gang lernten wir bereits in der Einleitung dieses Kapitels kennen, wir erwähnten seine Abstammung aus dem Cölomepithel, sein geschütztes Wachstum zwischen Wolffschem Gang und dem ihm eng anliegenden Cölomepithel im Gebiet der späteren Tube.

Auch hier können schon bei der ersten Anlage Störungen vorkommen; früher unterschied Verf. eine primär akzessorische Anlage und sekundäre Absprengungen; unter ersterer sollte eine Verdoppelung der Anlage selbst verstanden werden, welche also zwei Cölomeinstülpungen zur Folge hätte. Es scheint jedoch eine derartige Annahme nicht haltbar; denn da keine atavistische Doppelanlage vorkommt, so wäre eine doppelte Tubenbildung, durch zwei Cölomeinstülpungen entstanden, keine Verdoppelung sondern vielmehr eine Teilung des ursprünglich einfachen Anlagematerials. Dieses nur nebenbei, obgleich es nicht ohne prinzipielle Bedeutung ist.

Kossmann (120) nennt nun jede andere Einstülpung des Cölomepithels ebenfalls akzessorische Tuben, und wenn aus weiter unten erfolgenden abnormen Einstülpungen in der Uterusregion epitheliale Cysten entstehen, so spricht er gar von akzessorischen Uteris. Hiergegen hat R. Meyer (154) eingewandt, dass akzessorische Organe nur durch eindeutige spezifische Eigenschaften ihrer Gewebe zu legitimieren sind und dass die Fähigkeit einer akzessorischen Organbildung nicht an beliebigen Stellen vorausgesetzt werden darf.

In dem Geschlechtsstrang liegen, wie bemerkt, die Urnierengänge ohne Anlehnung an epitheliale Organe frei im Mesenchym; wenn nun die Müllerschen an den Wolffschen Gängen entlang abwärts (kaudalwärts) wachsen, so haben sie nur im Tubengebiet und in den Uterushörnern ihre geschützte Lage zwischen den letzteren und dem Cölomepithel; weiterhin müssen sie das Mesenchymgewebe durchlaufen, welches inzwischen schon durch Differenzierung in eine zell dichtere Bindegewebsmasse umgewandelt, dem Vordringen der Müllerschen Gänge ein Hindernis bereitet, wie es bedeutender in der ganzen übrigen embryonalen Entwicklung nirgends vorkommt.

Immerhin wird auch dieses Stadium unter denkbarster Erleichterung normalerweise durchgemacht dadurch, dass die Wolffschen Gänge im Genitalstrang sich absolut nähern und einen so schmalen Zwischenraum übrig lassen, dass die Müllerschen Gänge, welche medial an jenen entlang laufen, an ihrer Medialseite aneinanderliegen; es berühren sich mit anderen Worten die beiden Müllerschen Kanäle mit ihren Epithelien in der Medianebene des Körpers unmittelbar, so dass sie schon während ihres Wachstums nicht nur von den Wolffschen

Gängen lateral geschützt werden, sondern auch medial durch die gegen-seitige Fühlung.

Diese kurze Schilderung erscheint nötig, um zu zeigen, dass der Müllersche Gang im späteren Tubengebiet einen äusserst geschützten Lauf zwischen zwei Epithelsäulen findet, dagegen im späteren Uterovaginalgebiet, allerdings nur auf kurze Strecke, auf seiner ventralen und dorsalen Seite gefährliches Terrain zu passieren hat.

Etwaige Versprengung von Epithelien der Müllerschen Gänge würden also in diesem Stadium die Vorder- und Hinterwand des Uterovaginalkanals betreffen, insbesondere die medianen Partien, während die Seitenwände geschützt liegen.

Da im Uterus septus die Passage der Müllerschen Gänge besonders behindert ist, wenn sie medial keine Fühlung haben, so kann man hier auf besondere Störung rechnen. Jedoch findet im Uterus bicornis der Müllersche Gang eine leidlich geschützte Lage zwischen Peritoneum und Wolffschem Gang. Entsprechende Befunde des Verf. siehe weiter unten.

Nunmehr erfolgt unter starkem Längenwachstum die Ablösung von den Wolffschen Gängen durch zwischentretendes Bindegewebe und fast gleichzeitig die Vereinigung der beiden Müllerschen Kanäle durch Schwund ihrer medianen Berührungsfläche. — Möglicherweise können nun auch bei der Trennung der Kanäle Verklebungen und Versprengungen vorkommen (R. Meyer [154]), jedoch dürfte das nicht häufig sein, da jetzt das Gefüge der Müllerschen Kanäle schon kräftiger und die schleunigst erfolgende Trennung beider Kanalsysteme eher auf eine abstossende Wirkung voneinander schliessen lässt, als auf eine Anziehung der verschiedenen Epithelarten, im Gegensatz zu den Müllerschen Kanälen, deren mediane Scheidewand einfach verschmilzt, und welche nicht wieder durch Bindegewebe getrennt werden. — (Verf. hat aber, wie oben bemerkt, eine abnorme Verwachsung des Wolffschen Ganges mit dem Vaginalepithel beobachtet).

Bei der Verschmelzung der Müllerschen Kanäle scheinen im obersten Teil des Uterus, wo sie angeblich am spätesten erfolgt, kleine Unregelmässigkeiten vorzukommen, welche zu Abzweigungen des Lumen im Fundus führen (R. Meyer [154]). Zu ihrer eventuellen Abspaltung gehört indes noch ein zweites Moment, welches erst durch die im weiteren Wachstum erfolgenden stärkeren Gewebsverschiebungen sehr wohl gegeben werden kann.

4. Entwicklung des Müllerschen Ganges zum Genitalkanal.

Wenn die bisher geschilderten Möglichkeiten einer Abspaltung von dem Müllerschen Epithel die erste Anlage der Gänge bis zum

Moment ihrer Verschmelzung betraf, so folgt nunmehr eine Zeit der Entwicklung, in welcher Absprengungen nahezu ausgeschlossen sein dürften. Der Uterovaginalkanal bildet zunächst ein einfaches Epithelrohr, welches allmählich eine kompliziertere Gestalt annimmt, weil es nämlich zwischen der epithelialen Oberfläche des Cavum uteri und der umgebenden Muskulatur zu einem Missverhältnis kommt, welche eine anfangs schwache, später stärkere Faltung der Schleimhaut zur Folge hat. Diese Faltung wird allmählich komplizierter, führt zu tiefen Rinnenbildungen, an denen im Corpus zuweilen in der Cervix öfter Drüsen gebildet werden (R. Meyer [150]). Die Drüsen im Corpus uteri der Neugeborenen wurden früher bezweifelt und auch neuerdings hat R. Freund (58) die Angaben des Verf. in dessen Arbeit über die fötale Uterusschleimhaut angezweifelt, weil sie nur eine Abbildung der Korpusdrüsen gäbe; in einer meiner späteren Arbeiten (154) befinden sich noch zwei weitere Abbildungen und einige andere Abbildungen habe ich ebenso wie die mikroskopischen Präparate in Händen. Freund legt besonderen Wert darauf, dass die Korpusdrüsen tubulös sein müssen; diese sind freilich nicht sehr häufig, immerhin häufig genug. Notabene finden sie sich selten in Massen, sondern meist nur vereinzelt. Aber meine Behauptung, dass Korpusdrüsen bei Neugeborenen nicht so sehr selten seien, bezieht sich nicht allein auf tubulöse Drüsen, sondern auch auf kurze, zuweilen sehr komplizierte azinöse Hohlräume, welche besonders im Fundus uteri vorkommen und sich durch manchmal mehr, manchmal weniger stark schleimbildende dem Cervikalepithel ähnliche Zellen auszeichnen und den Namen Drüsen sehr viel mehr verdienen, als die tubulösen Schläuche, deren Drüsennatur bekanntlich selbst bei Erwachsenen von vielen Autoren nicht anerkannt wird. — Dass diese Drüsen beim Fötus und Neugeborenen ihre komplizierte Gestalt annehmen, liegt offenbar in der geringeren Tiefe des Schleimhautstromas begründet, welche keine Bildung tiefer Schlauchformen gestattet. Ungewöhnlich tief reichende Drüsen können bei den weiteren Wachstumsverschiebungen leicht abgetrennt und in die Muskulatur versprengt werden. Ausser dieser Hypothese hat zweifellos die Absprengung einzelner Zellen bei der ersten Anlage des Müllerschen Ganges die grösste Wahrscheinlichkeit für sich.

5. Über die bei Kindern und Föten nachgewiesenen Fälle von Versprengung genitaler Gewebsarten in dem Genitalkanal und ihre Deutung.

Nach den hypothetischen Vorbemerkungen können wir an die differential-diagnostische Betrachtung der Funde herangehen, welche bei Föten und neugeborenen Kindern bekannt oder doch als sicher angeborene Verlagerungen auch im späteren Leben zu erkennen sind.

Systematische Untersuchungen auf Versprengungen im weiblichen Genitale sind in den letzten Jahren insbesondere am Uterus, Vagina und Vulva von R. Meyer (147, 154), der Ligamente von Aschoff (8), des Uterus von Maudach (143), des Uterus und der Vagina von Ferroni (54) vorgenommen worden. Wenn wir zunächst auf die Befunde eingehen, welche als versprengte Urnierenteilchen gedeutet werden könnten, so muss ich vorausschicken, dass die Autoren sich meist auf die Fundstelle stützen, während der Bau der Funde fast niemals Anspruch auf Beweiskraft erhebt.

Vorauszuschicken wären Befunde, welche als Reste der Vorniere erwähnt werden; Bayer (17) beruft sich auf einen Befund Janosiks (95), welcher bei einem menschlichen Embryo von 3 mm eine Prominenz der Pleuroperitonealhöhle kranial von den vordersten Urnierenkanälchen fand; diese soll Ähnlichkeit mit einem „äusseren Glomerulus“ haben und Bayer selbst fand bei einem Embryo von 5,5 mm eine ähnliche Hervorragung am kranialen Urnierenpol. In der Abbildung Bayers sieht man in gleicher Höhe den Urnierengang; in dieser Höhe kommen bei älteren Embryonen nicht selten isolierte Kanälchen vor; ob dieselben Reste der Vorniere sind, ist wie überhaupt die Ausbildung der Vorniere beim Menschen noch zweifelhaft.

Als versprengte Urnierenreste sind zwei noch nicht bekannt gegebene Fälle des Verf. mit einiger Reserve zu deuten; sie sind wegen ihrer Lokalisation im hinteren Mediastinum von besonderem Interesse, in welchem anfangs, wie oben geschildert, der kraniale Urnierenteil gelegen ist.

Bei einem 11 mm langen Embryo liegt links hinter dem Ösophagus kurz oberhalb des Beginnes der Urniere, aber mehr medial ein epithelialer Kanal zwischen Pleura und Wirbelkörper dicht vor der Vena cardinalis sinistra, abwärts kaudal ziehend bis zur Einmündungsstelle des aus dem Kopf der Urniere kommenden primitiven Venenastes. — Sehr ähnlich ist bei einem 30 mm langen Fötus ebenfalls der Befund eines Kanälchens mit einfachem Epithel zwischen Wirbelkörper und Pleura an die Vena hemiazygos angelehnt und zwar gleichfalls links, aber etwas höher kranial, nämlich in Höhe der trachealen Bifurkation (siehe Fig. 14 u. 15).

Woher diese epithelialen Kanälchen stammen, ist vorläufig nicht ganz bestimmt zu beantworten; sie könnten vielleicht einer abnormen Cölomeinstülpung ihr Dasein verdanken, jedoch ist die Entfernung von der Pleuraoberfläche etwas weit und die Kanälchen sind zu lang und ausserdem schlauchförmig mit eigener Wand; das alles spricht mehr für ein Liegenbleiben abgesprengter Urnierenkanälchen.

Als eine Verlagerung von Uterinkanälchen kann man ferner ihr Vorkommen in dem ampullären Teil der Tubenwand ansehen; man muss den Befund wohl so auffassen, dass Uterinkanälchen anfangs schon dem Müllerschen Gange ungewöhnlich nahe lagen und dann, als das Muskelbindegewebe der Tube schnell wuchs, mit der Subserosa der benachbarten Ala vesperilionis zur Deckung der Tube herangezogen wurden. So liegen denn diese Kanälchen in den äussersten Schichten der Tubenwand und zwar hinten nahe der unteren Wand,

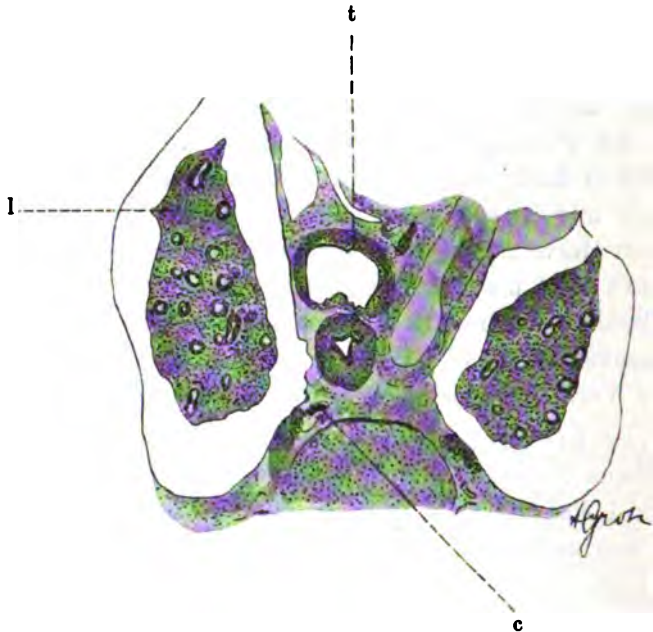


Fig. 14.

Querschnitt durch Brust eines 30 mm langen Fötus (Mensch). l = Lunge. t = Trachea an der Bifurkation. c = epitheliales (Uterinen-) Kanälchen an der Vena hemiazygos. (Sign. Nr. LXV. Vergr. Leitz-Lupe 1×. Zeichenok.)

sie hängen bei Föten noch mit dem Epoophoron zusammen, können aber auch abgesprengt werden. Derartige Fälle sind von R. Meyer bei Föten, von Schickele (241) bei Erwachsenen beschrieben; es liegt kein Grund vor ihnen, wie Schickele will, eine besondere Bedeutung für die Beurteilung der Adenomyome beizumessen, da sie ebenso wie die noch zu erwähnenden abgesprengten Uterinkanälchen der Ala vesperilionis nur kleine Cysten, seltener ganz kleine Adenomyomknötchen (Schickele) ohne besonderen Charakter zu bilden pflegen. — Die Paroophoronreste an der hinteren Bauchwand, welche schon oben angedeutet wurden, sind bisher nur in der Wurzel des Lig. latum bei Neugeborenen aufgefunden worden (R. Meyer, Aschoff,

Bayer, Frankl u. a.); niemals waren sie unabhängig von dem Ligament. Jedoch fehlen gerade hier noch ausgiebige Untersuchungen. — Man braucht diese Befunde nicht zu den Versprengungen zu rechnen, da ihre Trennung von der übrigen Urniere nur zum Teil durch deren Lageverschiebung, zum Teil durch den physiologischen Schwund zu erklären ist.



Fig. 15.

Das epitheliale Kanälchen mit eigener Tunica aus Fig. 14. v = Vena hemiazygos. (Vergr. Zeiss Apochr. 3,0. Komp. Ok. 4.)

Als Versprengung von Urnierenkanälchen hat Ries (219) kleine epitheliale Räume in den Beckenlymphdrüsen aufgefasst; es stimmen ihm hierin mehrere Autoren mit ähnlichen Befunden zu (Wülfing, Kermauner und Lamers, Krömer, Borst, Literatur siehe bei Krömer (125 a), bis Wertheim (283) diese epithelialen Schläuche und Cysten für Karzinommetastasen erklärte. — R. Meyer (159) wies dann nach, dass auch ohne Karzinom solche Epithelräume in Lymphdrüsen nicht nur im Becken vorkommen. Wertheims Schüler Falkner (52) hat dieses inzwischen bestätigt; solche Epithelräume, wie sie auch in Bronchialdrüsen bekannt sind, beruhen wahrscheinlich auf Abschnürung von Ausbuchtungen durch Stauung dilatierter Lymphgefäße, deren Endothel sich in zylindrische Zellen auch Becherzellen umwandelt; da die Epithelräume niemals in normalen Drüsen auch nicht bei geringen Graden der Entzündung, sondern nur bei schweren Entzündungserscheinungen und bei Karzinom nachgewiesen werden konnten, so ist die Hypothese einer Urnierenversprengung in die Drüsen jedenfalls sehr unwahrscheinlich.

Abnorme CölomepithelEinstülpungen sind beschrieben worden von Peters (189 a), Aschoff (8), R. Meyer (154); Peters sah

bei einem Embryo von 25,5 mm Länge an dem äusseren Rande der Uterinenleiste zahlreiche CölomepithelEinstülpungen, kleine kurze Blindsäcke, die weder mit dem Müllerschen noch mit dem Wolffschen Gang in irgend einer Beziehung standen. Welchen Charakter diese Einstülpungen haben, ist nach der kurzen Notiz, welcher die angekündigte ausführliche Veröffentlichung meines Wissens nicht gefolgt ist, nicht ersichtlich. — Uterinenkanäle sind es aber nicht, weil solche in diesem Alter längst von der Oberfläche abgeschnürt sind. Nach der Lage am äusseren Rande der Uterine würde man wohl an akzessorische Einstülpungen Müllerschen Epithels denken, wenn ihre Höhelage dazu passen würde. Anderenfalls sind es eben Einstülpungen des Cölomepithels ohne besonderen Charakter.

Aschoff hat an der Ansatzstelle des Lig. rotund., an der Uteruswand Einstülpungen des Peritonealepithels bei einem 30 cm langen Fötus gesehen. R. Meyer hat oberflächliche und Tiefenwucherungen des Epithels am Lig. latum, Tiefenwucherung am Isthmus tubae an der hinteren Tubenwand und an der vorderen Korpuswand bei neugeborenen Mädchen beschrieben. Das Oberflächenepithel der Serosa nimmt dabei epitheliale Gestalt an, bildet schlauchförmige aber auch kompakte Einsenkungen in die subseröse Muskel- bzw. Bindegewebsschicht. Den Serosaeinsenkungen einen besonderen Charakter (z. B. verlagertes Uterinenepithel) zuzusprechen, liegt, wie eingangs bemerkt, keine Berechtigung zugrunde; die Serosa hat an allen Stellen die gleiche Fähigkeit, bekanntlich auch bei Erwachsenen.

Ferroni (54) hat ebenfalls bei zwei Föten von 7½ und 8 Monaten dicht unter der Serosa des Lig. latum einmal nahe am Uterus, im anderen Falle mehr lateral nahe der Tube kompakte Zellhaufen zum Teil mit kleinen Cysten ohne bindegewebige Wand gesehen. — Ein dritter Fall, den Ferroni im Cervikalgewölbe anführt ist nicht sicher hierher zu rechnen. Wir werden ihn noch besprechen.

Jedenfalls steht also die Fähigkeit des Serosaepithels schon im Fötalleben in die Tiefe zu wachsen und sich abzuschnüren fest und zwar an den Ligamenten, den Tuben und dem Uterus.

Beschreiben wir jetzt die Versprengungen vom Müllerschen Gangepithel, so würde, um dieses vorwegzunehmen, eine Teilung des ursprünglich einfachen Anlagematerials (s. o.) die Bildung mehrerer Genitalkanäle auf einer Seite zur Folge haben. — Die bekannten gestielten und ungestielten Hydatiden und trichterförmigen Anhänge an der Ala vespertilionis nahe dem Fimbrienende hat Kossmann (118, 122) zumeist als Nebentuben auffassen wollen. (N. B. der Ausdruck „Nebentube“ oder „Parasalpinx“ ist zu meiden, da

er nach bekannten Analogien aus der normalen Anatomie eine Norm den „akzessorischen Tuben“ zuschreibt, während sie doch als pathologische Produkte anzusehen sind).

Auch Ampt (6a) stimmt mit Kossmann überein, während Rocktansky, Hennig, Roth, Rossa, R. Meyer u. a. (154 s. Literatur) diese Hydatiden für abgeschnürte Epoophoronteilchen (früher Parovarium) halten; diese abgeschnürten Teilchen hat Verf. bei Föten, wie bemerkt, oft gesehen. Das jüngste Stadium beschrieb Peters; bei einem 21,6 mm langen Embryo fand er am kranialen Ende des Müllerschen Ganges ein cystisches Gebilde. Selbstverständlich ist bei der dichten Nachbarschaft der Organe die Natur dieser kleinen Anhänge nicht für alle Fälle sicher aufzuklären, aber sie sind auch für die Pathologie von so geringer Bedeutung, dass wir keinen besonderen Wert darauf legen wollen. Kossmanns Ansicht, den grössten Teil der „Parovarialcysten“ als Hydroparasalpingen umzudeuten, ist jedenfalls als fehlgeschlagen anzusehen, da eine akzessorische Tube höchstens dann zu diagnostizieren ist, wenn sie nahe dem Fimbrienende sich einstülpt und nicht gestielt ist, sondern in das Lig. latum hinein sich erstreckt, wie eine richtige Tube. Selbst eine dem normalen Fimbrienende ähnliche Diminutiv-Fimbrienöffnung beweist nicht die Abstammung der Anhänge vom Müllerschen Gange, da nach Aufbruch der epoophoralen Hydatiden die ähnlichen Formen sekundär entstehen können.

Man findet solche Hydatiden mit durchaus tubenähnlicher Schleimhaut, welche im Stiele Epoophoronkanälchen enthalten; die Kanälchen reichen bis zu der Cyste, so dass diese der Endabschnitt der ersteren zu sein scheint. Bei Föten sind die geschlossenen Anhänge sehr häufig, die offenen sehr selten (Rossa [225], R. Meyer [154]). Die im Lig. latum eingeschlossenen „Parovarialcysten“, welche Verf. bei Föten vielfach bis zum Hilus ovarii hin gesehen hat, sind jedenfalls Epoophoroncysten.

Besonders erwähnen möchte Verf., weil es nicht bekannt scheint, dass er in zwei Fällen bei Erwachsenen am uterinen Tubenteil, in dem einen Fall fast am uterinen Tubenende und zwar dem oberen freien Rande aufsitzend, eine derbwandige Hydatide fand, welche eine schleimgefüllte mit kubischem Epithel bekleidete Höhle und ausser der Serosa noch eine Muskelwand hatte. Irgend eine Beziehung zum Tubenlumen war nicht nachweisbar. Äusserlich betrachtet entsprechen diese Bildungen also den Nebentuben, sind aber unserer Auffassung nach aus Epithelien entstanden, welche bei der Loslösung des Müllerschen Epithels vom Cölomepithel versprengt wurden.

Akzessorische Tuben können jedoch wirklich vorkommen und als sichere Fälle sind die Tubenverdoppelungen (Keppler, Falk,

Kossmann, Péan, Pick [194] s. mit Literatur) anzusehen; eine weiter abwärts über das Lig. rotundum hinabreichende Verdoppelung eines Genitalkanales auf einer Seite ist jedoch nicht bekannt geworden, was wahrscheinlich darin begründet ist, dass es in dem beengten Raume des Genitalstranges zur Vereinigung des Doppelkanals kommt. Von einem „akzessorischen Uterus“ (Kossmann) kann man daher nicht sprechen. — Absprengungen vom Epithel des Müllerschen Ganges während ihrer Bildung und Vereinigung zum Uterovaginalschlauch können natürlich zur Bildung von besonders grossen Lumina führen, welche einer Uterushöhle oder einer Vaginalschleimhaut sehr ähneln, aber man darf sie deswegen noch nicht akzessorische Organe nennen, sondern nur abgesprengte Gewebe, oder Organteile.

Bei Föten und Neugeborenen hat R. Meyer (147, 154) wiederholt epitheliale Schläuche und cystische Räume im Uterus nachgewiesen, deren Abstammung sehr schwer bestimmbar ist; besonders schwer in den ersten Monaten des Fötallebens, wenn die Schleimhaut noch keine Falten, Ausstülpungen und Drüsen bildet. Die Drüsenbildung im Uterus beim Fötus habe ich mit apodiktischer Gewissheit für ausgeschlossen erklärt, bevor die Faltenbildung der Schleimhaut mit rinnenförmigen Vertiefungen einhergegangen ist; ich kann auch heute noch diesen Satz als allgemeingültig festhalten, so dass selbst schlauchförmige Gebilde in der Uteruswand jüngerer Föten nicht Drüsen zu nennen sind und ein unbestimmter Ausdruck, wie z. B. epitheliales Gebilde für derartige Funde vorzuziehen ist. Einen solchen Schlauch in der dorsalen Uteruswand eines ca. vier Monate alten Fötus glaubte R. Meyer nicht auf den Müllerschen Gang zurückführen zu dürfen, weil man wohl vorläufig annehmen dürfe, dass das Epithel in diesem früheren Stadium dem Uterusepithel sehr ähnlich sein müsse, wenn der Schlauch vom Müllerschen Gange stamme. Das gleiche macht Meyer gegen eine Epithelcyste im Fundus uteri geltend, welche er in der Medianlinie der Hinterwand bei einem ca. drei Monate alten Fötus fand. Nun diese Ansicht war „vorläufig“ und enthält eine unbewiesene Voraussetzung, die sich mit des Verf. jetzigen Erfahrungen nicht mehr vereinbaren lässt, so dass er selbst die bei den genannten Befunden durch Ausschliessung anderer Ursprungsarten versuchte Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Urnierenreste nicht mehr aufrecht erhalten kann.

Die vier Fälle, in denen R. Meyer in den ersten Fötalmonaten epitheliale Gebilde in der Uteruswand fand, haben nicht viel Gemeinsames, was eine gleiche Abstammung anzunehmen rechtfertigt. Im dritten Fall fand sich ein kleines epitheliales Gebilde in der Hinterwand der Cervix, im vierten endlich eine sehr grosse Cyste in der Vorderwand der Cervix. — Von auffallender Über-

einstimmung ist entschieden die Lage in der Medianlinie bei drei von diesen vier Frühfällen.

Bei älteren Föten und Kindern ist die Epithelveränderung in versprengten epithelialen Gebilden durch Sekretions- und Stauungsveränderungen und schliesslich durch die Verschiedenheit des umgebenden Bindegewebes zu erklären, so dass aus dem Aussehen des Epithels keine negativen Rückschlüsse bezüglich der Abstammung erlaubt sind. Zuweilen ist allerdings die Ähnlichkeit mit der Uterusschleimhaut so bedeutend, dass man die Matrix sofort erkennt, besonders wenn das Schleimhautbindegewebe zugleich versprengt ist. Ob dies bei der Absprengung von Epithelien des Müllerschen Ganges, also bei der ersten Anlage möglich ist, weiss man noch nicht, da sich eventuell sogar das adenogene Bindegewebe nachträglich bilden kann; es bedarf dazu nur der Annahme einer besonderen Chemotaxis, welche wohl auch bei der normalen Entwicklung als natürliche Auslese die Anordnung der verschiedenen Mesenchymbestandteile um das Epithel herum bewerkstelligt. Immerhin ist ja die Absprengung mit Stromazellen nicht unmöglich.

Bei älteren Föten mit ausgebildeter Schleimhaut jedoch ist die gleichzeitige Absprengung des Epithels mit Stroma als sichergestellt anzusehen. Auch bei den älteren Föten fällt unter R. Meyers Befunden zweimal die Medianlinie der Hinterwand des Fundus als Sitz der versprengten Inseln auf; jedoch ist hier in einem Falle die Seitenwand befallen. Auch in einem unveröffentlichten Falle bei einem dreijährigen Mädchen fand Verf. in der Seitenwand der Cervix mit der Schleimhaut im Konnex ein grosses isoliertes Lumen mit Drüsen.

Ferner hat Verf. bei einem 6jährigen Orang-Utan ebenfalls eine ganz offensichtliche Schleimhautinsel in der äusseren Muskulatur gefunden, welche bemerkenswerterweise ebenfalls oben im Corpus hinten nahe dem Fundus und zwar auch genau in der Medianebene liegt. Die Genitalien des Orang, welche Verf. der Güte R. Virchows verdankt, waren im übrigen völlig normal (s. Fig. 16).

Je weiter von der Schleimhaut entfernt, desto eher wird man die Epithelinseln auf eine frühe Versprengung, also bei der Anlage der Müllerschen Gänge annehmen; doch hat Meyer auch so tiefe, mit drüsigen Kanälen versehene Einstülpungen der fötalen Uterusschleimhaut in einzelnen Fällen gesehen, dass man auf Versprengung in grössere Tiefe auch noch in späteren Stadien rechnen darf, wenn gleichzeitig solche tiefe Schleimhauteinstülpungen nachweisbar sind.

Den Vorgang der Absprengung in späteren Stadien erklärt R. Meyer durch mehrfach nachgewiesene Verklebung der Epithelien und durch Abschnürung tiefer eindringender, ihres Stromas teil-

weise verlustig gehender Schleimhautzweige; letzteres kommt bei älteren Föten, besonders in der bindegewebsärmeren und drüsenreicheren Cervix vor, jedoch nicht in so grosser Tiefe, wie im Corpus. Der Vorgang der Abschnürung nach dieser Annahme unterscheidet sich also nicht von der bei Erwachsenen, ob aber stets entzündliche Vorgänge mitspielen, ist noch fraglich.

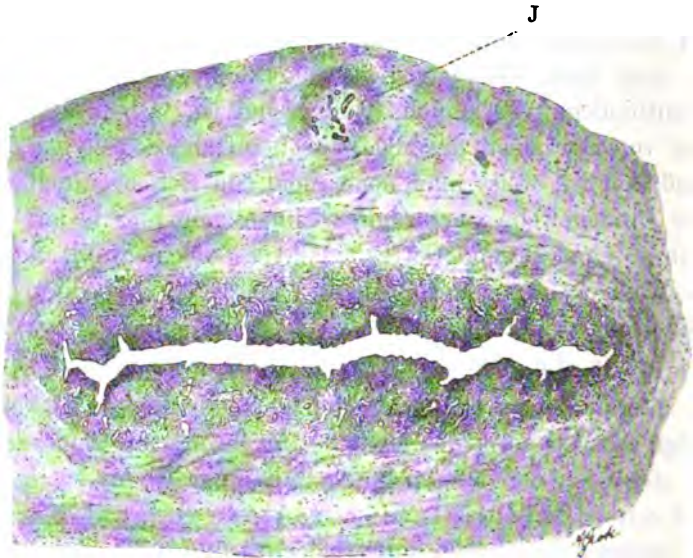


Fig. 16.

Teil eines Querschnitts durch Fundus uteri eines 6jährigen Orang-Utan. J = Schleimhautinsel genau in der Medianlinie, Hinterwand. (Vergr. Leitz-Lupe 1 mal Ok. 1.)

In einzelnen Fällen ist es nicht möglich, eine Zeit der Absprengung zu bestimmen; Wahrscheinlichkeitsdiagnosen hat Meyer in solchen Fällen ausführlich erörtert.

von Maudach beschreibt im Fundus uteri eines fünfjährigen Mädchens eine Cyste mit Zylinderepithel und Schleimhautstroma, welche von der Serosa nur durch eine dünne Muskelschicht getrennt ist. Auch hier dürfte eine Entscheidung schwer fallen.

Schliesslich fand Ferroni, ähnlich wie R. Meyer, epitheliale Einschlüsse im Uterus meist nahe den tiefsten Punkten der Falten und Buchten der Schleimhaut in der Muskulatur. In den meisten Fällen war die Ähnlichkeit mit der Schleimhaut absolut, abgesehen von cystischer Dilatation. Besonders bemerkenswert unter Ferronis Befunden ist ein kompakter Zellhaufen bei einer Neugeborenen in der Medianlinie hinten etwa in Höhe des inneren Muttermundes ohne cytogenes Gewebe und ohne jede Beziehung zur Schleimhaut.

Besonderer Erwähnung bedürfen zwei vom Verf. noch nicht veröffentlichte Fälle, welche den doppelten Genitalkanal von älterem Fötus und einem neugeborenen Kinde betreffen. Im rudimentären Uterushorn fanden sich zwei grössere abgetrennte Schleimhautcysten, eine in der Schleimhaut, eine andere in der Muskulatur. Im anderen Falle (Uterus supra bicornis, infra septus) fanden sich im Cervikalteil zahlreiche Epithelcysten in der Muskulatur und zwar vornehmlich im medianen Septum (s. Fig. 17). Diese Befunde sind geeignet, die schwierige



Fig. 17.

Querschnitt durch Cervix uteri septa eines 8 monatlichen Fötus mit versprengten Schleimhautcysten im Septum cervicis. (Sign. Meyer 78. Vergr. Leitz-Lupe. Zeichenokular.)

Passage des Müllerschen Ganges zu erhärten und die Häufigkeit der Adenomyome zu erklären in Fällen von doppeltem Uterus.

Auch in die Vaginalwand versprengte epitheliale Gebilde sind nachgewiesen, deren Herkunft nicht immer klar zutage liegt. Von R. Meyer (165) wurde im oberen Drittel der hinteren Vaginalwand in der Medianlinie eine Cyste mitten zwischen Schleimhaut und rektovaginalem Zwischengewebe gefunden mit einreihig kubischem Epithel, während das Vaginalepithel des viermonatlichen Fötus bereits sich in vielschichtiges Pflasterepithel umwandelte (s. Fig. 18). Ferroni gibt an, mehrfach Inseln von Epithel, ähnlich dem der Scheidenschleimhaut bei Föten gesehen zu haben; seine Befunde scheinen jedoch auf einem Irrtum zu beruhen, hervorgerufen durch nicht absolute Serienschnittführung; ein Befund darf aber Anspruch auf besondere Beachtung machen. Bei einem Fötus von acht Monaten fand er dicht unter dem Douglas ohne Zusammenhang mit dem Peritoneum in der Medianlinie der periphersten Schichten des Fornix vaginae einen mit einfachem, regelmässigen, kubischen Epithel bekleideten, grossen Hohl-

raum, ohne eigene Wand. Eine Begründung seiner Ableitung dieser Cyste von dem Serosaeepithel gibt Ferroni nicht und diese scheint auch kaum zu erbringen. Die Lage allein beweist nichts, da der grosse Hohlraum, welcher anfangs mitten in der Wand gelegen haben mag, bei seiner Dilatation am leichtesten nach der Serosa zu wächst und wandert.

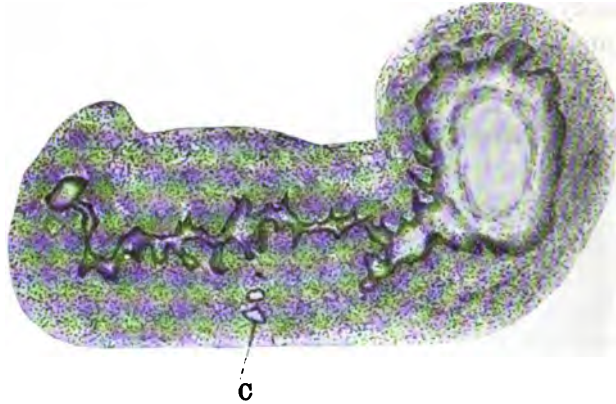


Fig. 18.

Querschnitt durch Vagina eines 14 cm langen Fötus; rechts ist das Plattenepithel schon entwickelt, daher diese Seite dilatiert. C = Cyste mit einfachem kubischem Epithel (zweimal durchschnitten) in der Hinterwand median. (Sign. 200,42. Vergr. Leitz-Obj. 1 mal Ok. 4.)

Ferronis und R. Meyers erst genannter Fall haben zweifellose Ähnlichkeit; beide betreffen die Medianlinie der vaginalen Hinterwand; diese Fälle vereinigen sich mit sechs oben erwähnten Fällen, bei denen in Cervix und Fundus uteri meist in der Hinterwand ebenfalls mediane Epithelinseln gefunden wurden. Das muss zweifellos auffallend genannt werden; es sind nun keinerlei entwicklungsgeschichtliche Tatsachen bekannt, welche an der Ursprungsstätte des Genitalstranges und während seiner Entwicklung zum Uterovaginalkanal eine Disposition zu Einstülpungen des Cölomepithels gerade in der Medianlinie der Hinterwand verständlich machten; dazu kommt, dass auch zuweilen in der Vorderwand die Medianlinie bevorzugt ist.

Deshalb scheint die Annahme, dass es sich um Abspaltungen bei der Bildung der Müllerschen Gänge handelt, vorläufig am leichtesten verständlich; dass die Medianlinie bevorzugt wird, erklärt sich nach unserem entwicklungsgeschichtlichen Vorwort aus der Blösse, welchen die Müllerschen Gänge im Genitalstrange vorne und hinten dem im Wege stehenden Mesenchym geben.

In einigen Fällen wird diese Annahme durch grosse Ähnlichkeit des Stromas und der Epithelien in den Inseln mit der

Schleimhaut fast zur Gewissheit. In der Vagina dagegen können die grosse Verschiedenheit des Cystenepithels der Vaginalschleimhaut zu ungunsten unserer Annahme verwertbar erscheinen; man muss jedoch bedenken, dass eine so frühzeitige Lösung der Epithelien, wie wir sie annehmen, nicht in der Höhe der Fundstellen unserer Versprengungen erfolgt sein muss. Aber selbst wenn wir die Ursprungsstätte und Fundstätte in gleiches Niveau verlegen und daraus schliessen müssen, dass die Inseln in der Vagina auch vom Vaginalteil der Müllerschen Gänge stammen, so spricht die Epithelverschiedenheit doch noch nicht das letzte Wort. Sehen wir doch selbst noch beim Erwachsenen die Cysten, welche aus neugebildeten Drüsen entstehen, mit einfachem Epithel ausgekleidet. Es mag also die Umwandlung in Plattenepithel aus besonderen Gründen gehemmt sein und später noch erfolgen, ebenso wie sie in einer sonst normal gestalteten nur hypoplastischen Vagina von Verf. beobachtet und oben erwähnt wurde.

Dem Bestreben, die epithelialen Gebilde der Vaginal- und Uteruswand zum grossen Teil auf eine frühe Störung nämlich bei der Anlage der Müllerschen Gänge zurückzuführen, liegt ausser ihrer Lagerung entfernt von der Schleimhaut, und ihrer Vorliebe für die Medianlinie noch der Umstand zugrunde, dass wir nicht annähernd so wahrscheinliche Hypothesen anderer Art an diese Stelle zu setzen vermögen; die Bestätigung bleibt weiterer Erfahrung vorbehalten; jedenfalls muss neben unserer Annahme die Möglichkeit von CölomepithelEinstülpungen für einzelne Fälle im Auge behalten werden.

Ebenso wie im Uterus können von der Vaginalschleimhaut im weiteren Verlauf der Entwicklung noch Teile abgesprengt werden; diese werden naturgemäss sich nicht so weit entfernen, also oberflächlicher liegen. Ferroni fand bei einem Fötus von $7\frac{1}{2}$ cm Länge eine kleine Cyste mit kubischem Epithel zum Teil in der Schleimhaut, zum Teil im Muskelbindegewebe liegend. Wir sehen also auch hier einfaches kubisches Epithel, obgleich die Abstammung von der Vaginalschleimhaut ziemlich fraglos erscheint.

Die Schleimdrüsen und Cysten, welche, wie oben gesagt, aus dem Sinusepithel stammen, können ja nicht verkannt werden. Schliesslich, Cysten des Wolffschen Ganges liegen in der Seitenwand, und Drüsen des Wolffschen Körpers können kaum ohne gröbere Missbildungen in das Vaginalgebiet kommen, wie oben gezeigt wurde. Verf. (147) selbst hat einen Fall kurz erwähnt, in welchem sich in der Vagina einer Neugeborenen epitheliale Kanälchen fanden, welche wahrscheinlich von der Urniere herrührten. Dieser Fall ist von ganz besonderem Interesse, weil er bisher der einzige seiner Art ist und die oben beregte Frage, ob das Zwischenblastem zwischen Nieren- und Ur-

nierenblastem oder das Nierenblastem dafür verantwortlich zu machen sei, zu einer mehr aktuellen macht. Da sich aber noch andere versprengte Gewebsarten zugleich fanden, so soll seiner bei den Mischgeschwülsten gedacht werden.

In der Vagina kommen ferner ausser den bisher erwähnten epithelialen Versprengungen schon bei Föten und Neugeborenen Prostatocysten, sogar recht grosse, in der vorderen Vaginalwand vor (R. Meyer); sie liegen meist in der unteren Hälfte der Vagina. Im untersten Teil der Vaginalwand sind dann noch ebenfalls von R. Meyer Drüsenschläuche beobachtet, welche aus der Fossa navicularis aufsteigen, also dem Vestibulum angehören und mit diesem entweder zusammenhängen oder als abgeschnürte Teilchen in der Vaginalmuskulatur und im rektovaginalen Zwischengewebe gefunden werden. Ferner hat R. Meyer auch von der Mastdarmschleimhaut oberhalb des Sphincter externus Drüsengruppen demonstriert, welche von einer ventral gerichteten Bucht der Rektumschleimhaut in der Medianebene den Sphincter internus unterbrechen und bis in die Nähe der Vagina reichen. Diese Drüsen, welche offenbar atavistische Bildungen sind, sind zwar noch nicht versprengt gefunden worden, jedoch werden sie hier erwähnt, weil sie auch gelegentlich in Differentialdiagnose bei Tumorbildung kommen könnten; Falkner (53) beschrieb ein kindskopfgrosses, papilläres Cystoma zwischen Rektum und Vagina, welches vielleicht hierher gehört¹⁾.

R. Meyer hat schliesslich Schleimdrüsen und Cysten in der Vagina teils mit dem Plattenepithel zusammenhängend, teils auch isoliert in der Vaginalwand demonstriert, deren Herkunft, wie oben erörtert, schwer zu bestimmen ist. Ihre Herkunft vom Vaginalepithel ist jedenfalls nicht auszuschliessen, vielleicht sind es aber Versprengungen vom Sinusepithel.

6. Rückblicke auf die Befunde von Versprengungen und Versprengungshypothesen des letzten Kapitels.

Betrachten wir in kurzem Rückblick die in letztem Kapitel für die Pathologie des Genitalschlauches in Frage kommenden embryonal versprengten Epithelarten, so sind, abgesehen von den Resten der Urniere im Mediastinum, in der Beckenwand, im Lig. lat. nahe dem Fimtrienende, in der Tubenwand an ihrem ampullären Ende keine Ver-

¹⁾ Cysten im rektovaginalen Zwischengewebe will Zuckerkandl (Zeitschr. f. Chirurg. 1891. Bd. 31) auf Reste des Peritonealepithels zurückführen, weil er annimmt, dass der ursprünglich bis zum Müllerschen Hügel hinabreichende Douglas verklebe. Die normale Entwicklung erlaubt diese Annahme nicht, jedoch ist eine pathologische Verklebung denkbar, kann bisher aber nicht als erwiesen gelten.

spresngungen der Urniere bis heute sicher nachgewiesen. In einem Falle von versprengtem Mischgewebe in der Vagina ist die Zugehörigkeit der epithelialen Kanälchen zum Urnierenblastem später zu entscheiden.

Hypothetisch kann am Uterovaginalschlauch die Tubenecke als Sitz versprengter Urnierenreste in Aussicht genommen werden; vielleicht auch am unteren Ende des Lig. rotundum. Im weiteren Bereiche des Genitalkanals sind Versprengungen von Urnierenresten selbst hypothetisch kaum zulässig, geschweige denn erwiesen.

Verlagerungen des Wolffschen Ganges in das Corpus uteri kommen vor, Versprengung von Epithelien des Ganges können in der Seitenwand des Genitalkanals wohl gedacht werden und sind auch am distalen Ende des Lig. rotundum wahrscheinlich; der Verlauf des Ganges durch Cervix und Vagina bis in den Hymen entsprechen der Norm; Persistenz in diesen Abschnitten ist häufig, wie oben geschildert. Versprengungen von Teilen der Ampulle des Wolffschen Ganges in der Cervix kommen vor; in der Vagina und Vulva sind Versprengungen noch nicht bekannt, können aber speziell in der Vulva als möglich angenommen werden

Versprengungen von Epithelien der Müllerschen Gänge sind während ihrer Bildung im Bereiche des Genitalstranges (Uterovaginalgebiet) höchst wahrscheinlich sehr häufig, Versprengung von Epithelien des Uterovaginalkanals in den späteren Monaten der Entwicklung sind ebenfalls nicht selten. Die ersteren werden meist tiefer in der Wand liegen und bevorzugen die vordere und hintere Wand, insbesondere die Medianebene der Uterovaginalwandung.

Abnorme Cölomeinstülpungen sind am Genitalkanal und den Ligamenten wiederholt beobachtet.

Versprengte Schleimdrüsen aus dem Sinusepithel (Vestibulum) in der Vagina, namentlich aus der Fossa navicularis, Prostatacysten und Rektumdrüsen sind von spezieller Bedeutung für die Pathologie der Vagina, haben aber für die Adenomyomfrage keinen Wert.

7. Die Bedeutung der genannten Epithelversprengungen für die Pathologie des Genitaltraktes.

Die Bedeutung der eben aufgezählten Befunde für die Pathologie der betroffenen Organe liegt, wie bekannt, in der Cystenbildung durch Sekretretention auch Blutstauung bei den Menses, ferner Wucherung des Epithels, Bildung von Adenomyomen, Karzinomen unter eventueller Beteiligung der fremden oder auch zugehörigen Umgebung an der Wuchefung. Können schon die einfachen Cystenbildungen durch ihre Grösse den ursprünglichen Sitz des versprengten Epithels unkenntlich machen und ebenso durch Wanderung in der Richtung des

geringeren Widerstandes, also nach Oberflächen zu, können ferner schon geringe Grade der Wucherung den Epithel- und Stromacharakter so verändern, dass sie der Bestimmung ihrer Herkunft erhebliche Schwierigkeiten bereiten, so gilt dieses noch mehr von der Tumorbildung, insbesondere von den Adenomyomen, weil sie oft örtliche und morphologische Veränderungen der versprengten Gewebe hervorrufen.

Dazu gesellt sich als neue Schwierigkeit, dass auch postfötale Gewebsverlagerungen vorkommen. Wir werden also in einem besonderen Kapitel zu versuchen haben, wie weit wir die Adenomyome auf embryonale Gewebseinschlüsse zurückzuführen haben.

Die Adenomyome.

Es liegt uns hier nicht ob, eine Geschichte, noch eine erschöpfende pathologische Anatomie der Adenomyome zu geben, vielmehr interessieren sie uns hier nur aus dem eben genannten Gesichtspunkte.

Bekanntlich werden seit v. Recklinghausens (208) grundlegender Arbeit die Adenomyome zumeist auf den Wolffschen Körper zurückgeführt; wie weit diese Ansicht Berechtigung hat in der Urnientopographie, das haben wir ausführlich erörtert und bedürfen daher hier nur noch auf die Morphologie einzugehen, insoweit sie für die sogenannten „Urnierentumoren“ charakteristisch ist oder sein soll.

v. Recklinghausen hat den Bau der Tumoren makroskopisch und mikroskopisch eingehend charakterisiert und man muss vorausschicken, dass von der grossen Mehrzahl der Nachuntersucher v. Recklinghausens Schilderung als durchaus treffend zugestanden wird, dass sich jedoch grosse Variationen in den von v. Recklinghausen für seine „Urnierenadenomyome“ als charakteristisch angegebenen Merkmalen finden. Genauer betrachtet besitzt die sämtlichen Merkmale unter den vielen Fällen v. Recklinghausens selbst eigentlich nur der erste Fall, so dass dieser in Wirklichkeit nicht als Typus gelten sollte, sondern als Ausnahme. Jedoch kann man vielleicht sagen, dass die völlige Ausbildung des Typus in den anderen Fällen verhindert sei durch sekundäre Momente. Sehen wir aber hiervon einstweilen ab und erkennen gewisse Formationen als typische an, welche einzeln oder vereint in den Tumoren zur Schau fallen.

Aber nicht alle Autoren geben diese eigenartigen Formationen und betonen die Ähnlichkeit mit der Uterusschleimhaut als auffallender (Cullen [42, 43], Kossmann [120], v. Lockstädt [131]). Zweifellos gibt es auch solche Fälle und v. Recklinghausen selbst beschreibt einen solchen; zweifellos ist es aber auch in anderen Fällen zurücktritt gegenüber der geschilderten Adenomyomtypus. Ebens.

Fälle, welche die Mitte zwischen beiden Typen innehalten, und das erkennt man am besten aus v. Recklinghausens Fällen selbst, welche er anfangs den Urnierenadenomyomen, später den schleimhäutigen einreichte; von diesen Fällen zu dem Typus seines ersten Falles finden sich alle Übergänge, indem bald das eine, bald das andere Merkmal fehlt, wie es die übrigen Autoren schildern. Hieraus könnte der Unbefangene sofort schliessen, dass jede weitere Diskussion überflüssig sei, dass alle Adenomyome schleimhäutig seien und dass die schrittweise vom Schleimhauttypus bis zum Typus Fall I v. Recklinghausens verfolgbaren Veränderungen sekundäre Ursachen haben müssten.

Diesem Einwande ist v. Recklinghausen selbst begegnet, indem er auf die histogenetischen Beziehungen zwischen Urniere und Uterus hinwies. Allerdings liefert der Uterus sonst keine urnierenähnlichen Bildungen, aber die Urnierenreste könnten ja der Schleimhaut ähnliche Formationen eingehen.

Was kann oder soll uns nun überhaupt veranlassen die typischen Formationen für die Urnierengenese der Adenomyome zu verwerten? v. Recklinghausen sah sich dazu veranlasst, weil er eine Ähnlichkeit mit der Urniere selbst für evident hielt; er verglich seine Tumoren direkt mit der fötalen Urniere und suchte seine Hypothese aus der Ähnlichkeit beider in den Details zu begründen, indem er die Kammform der Urniere, die Glomeruli, Sekretions- und Sammelröhren, Sammelbehälter, Pigmentkörper usw. in den Tumoren wieder zu erkennen glaubte. Nun wurde von einigen Autoren an Einzelheiten die Ähnlichkeit bemängelt, besonders an den Pseudoglomerulis, Pigmentkörpern. Andere Autoren leugneten jede morphologische Eigenart der Adenome. Als Haupterfordernis aber galt Freunden und Gegnern der Hypothese v. Recklinghausens die Kammform der Urniere. Diese Forderung ist aber ebenso ungerechtfertigt, als wenn man in Osteomen die Form einer Wirbelsäule verlangen wollte; die Ähnlichkeit in diesem wie in allen übrigen Hauptpunkten, welche v. Recklinghausen hervorhebt, hat R. Meyer (167) als unzutreffend bezeichnet, teils auch die Vergleiche für unmöglich erklärt, da die Formen einerseits in der Urniere von Bedingungen abhängen, welche nur im Embryo vorhanden sind, und weil andererseits die Drüsenformationen in den Tumoren von der Wachstumsrichtung und Wachstumsenergie des Myomgewebes bedingt werden. Danach sind die Formen nicht auf die genetische Eigenart des Epithels zurückführbar, sondern es ist die Triebfeder bei der Formbildung in den von aussen seitens der Umgebung einwirkenden Kräften nachzuweisen.

Die Ursache für die Verkenntung der treibenden Faktoren in der Formenbildung ergibt sich aus einem Mangel an Arbeiten auf diesem

Felde der Entwicklungsmechanik im weitesten Sinne. Verf. glaubt für die typische Formentstehung in den Adenomyomen diese Lücke ausgefüllt zu haben, kann aber nicht auf die Details hier eingehen.

Es sei noch erwähnt, dass das Pigment, wie Cohen (41) nachgewiesen hat, in den Tumoren Eisenreaktion gibt, in dem Giralde'schen Organ hingegen nicht. Cohen sucht die Ähnlichkeit der sicheren Schleimhautadenomyome mit den von ihm als sichere Urnierentumoren angesehenen Adenomyomen des Lig. rotundum in den Vordergrund zu stellen, um zu zeigen, dass eine Differentialdiagnose nicht möglich sei; er bekräftigt damit die Ansicht anderer Autoren (wie Lubarsch, Opitz, Heine), dass die morphologischen Unterscheidungsmerkmale nicht genügten. — Ebenso, wie diese Autoren im Uterus, fanden v. Franqué (66), Opitz (181) und Wülfing (293) in den sogenannten Tubenwinkeladenomyomen, auch wenn sie sicher von der Schleimhaut ausgingen, einige Bestandteile wieder, welche von v. Recklinghausen und anderen Autoren, namentlich Pick (auch von dem Verf. früher) für charakteristisch gehalten wurden. Pick und R. Meyer hatten, nachdem der Vergleich mit der Urniere selbst fehlgeschlagen war, die Richtigkeit der Hypothese v. Recklinghausens aus der Ähnlichkeit der Uterusadenomyome mit solchen Adenomyomen zu stützen versucht, welche ihrem Sitz nach zu urteilen als Urnierenadenomyome gelten konnten oder mussten, nämlich mit Tumoren am Epoophoron (Aschoff [8], Pick [198]), am Lig. rotundum, Ovarium usw. — Allerdings ist bis jetzt kein Tumor in diesen Gegenden beschrieben worden, welcher den Volltypus des Falles I v. Recklinghausens wiedergäbe, wie denn überhaupt die Seltenheit der Tumoren an den zweifellosen Urnierenresten ganz ausserordentlich auffällt im Vergleich mit den Uterusadenomyomen.

Aber abgesehen hiervon ist dieser Ausweg, welchen Pick und R. Meyer zu finden glaubten, ungangbar geworden, weil auch in den sicheren Urnierenadenomyomen die Formation nicht von dem Epithelcharakter, sondern ebenfalls von der grösseren oder geringeren Beteiligung des fibromuskulären Gewebes an der Wucherung abhängig ist. So können denn die Tumoren am Epoophoron selbst sehr verschiedene Formen zeitigen und Verf. selbst hat einen solchen Fall untersucht, welcher gar keine Ähnlichkeit mit v. Recklinghausens Adenomyomtypus hat. Dieser Fall, welcher aus der Klinik des Herrn Mackenrodt in den Besitz v. Hansemanns gelangt ist, wird von Herrn Dr. Brunet¹⁾ in der Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. beschrieben werden und macht jede Hoffnung zunichte, einen feststehenden Typus für Wucherungen aus Urnierenresten zu bestimmen; vielmehr hängt die

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Ist inzwischen geschehen, s. Brunet (33a).

Formation der Drüsen hier ebenso wie in jedem anderen Tumor lediglich von der Relation im Wachstum zu der Muskulatur und dem Bindegewebe ab. Übrigens hat auch Pick schon in seinem epoophoralen Tumor die Ähnlichkeit einzelner Stellen mit der Uterusschleimhaut bemerkt.

Das gleiche gilt für die bekannten Fälle von Adenomyomen der Leistengegend resp. des runden Mutterbandes (Pfannenstiel [190], v. Recklinghausen [210], Aschoff [8], Cullen [42], Bluhm [23], Engelhard [50], Ulesko-Stroganowa, R. Meyer [148], Cohen [41], Blumer [26], Rosinski [222], Emanuel [49], Heine [82]). Diese Tumoren haben ebenfalls keine durchwegs gleichen Merkmale, sie ähneln bald mehr den unverkennbaren Schleimhautadenomyomen, bald besitzen sie diese oder jene Bestandteile des v. Recklinghausenschen Typus. Aus der Entwicklungsgeschichte wissen wir übrigens, dass der Wolffsche Gang mehr Chancen zu Versprengungen von Epithelien in die Leistengegend bietet; ausserdem ist ein Fall von Szili (259a) beschrieben worden, für welchen R. Meyer (167) eine Hypermastie in Betracht zieht wegen der Ähnlichkeit des Epithels. — Auch Serosaeinstülpungen des Processus vaginalis peritonei sind angeschuldigt worden (Emanuel [49a], Opitz, R. Meyer, S. Heine), nachdem Foederl (61) solche bei Hydrocele nachgewiesen hatte.

Schliesslich ist zugunsten der Hypothese v. Recklinghausens von dem Autor selbst und später von seinem Schüler Schickele (241) gegen die schleimhäutige Herkunft der Tubenadenomyome eingewandt worden, dass die Tube keine Drüsen habe, also auch keine Adenome bilden könne; dies ist jedoch durch direkte Beweise des Gegenteils oftmals widerlegt worden. (Chiari [39], v. Franqué [66], v. Lockstadt [131], Opitz [181], Gottschalk [76], R. Meyer [166], Stein [255a] u. a.).

Der Drüsenmangel der normalen Tube widerspricht dem durchaus nicht, da jede Art von Epithel, sogar Plattenepithel und das sogenannte Endothel Drüsenschlauchformen produzieren kann.

Die Fähigkeit der Drüsen- und Adenombildung der Tubenschleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung ist neuerdings in zahlreichen Fällen von Stein und R. Meyer beschrieben worden; auch in einem dieser Fälle waren die Schleimhautwucherungen mit der „Urnierenformation“ v. Recklinghausens ausgestattet.

Das Resultat dieser Auseinandersetzung kann so gut wie feststehend genannt werden, nämlich dass die Formation der drüsigen Bestandteile in den Adenomyomen keinerlei Rückschlüsse auf die Urnierengenese gestattet, sondern dass andere Epithelien die gleichen Bilder liefern können und umgekehrt, dass richtige

Urnierentumoren ganz verschiedenartige Bilder liefern können. Der Eigencharakter der histogenetisch verschiedenen Drüsenarten (Schleimhaut des Uterus, Serosa, Wolffscher Gang, Urniere etc.) kommt in der Formenbildung nur zum Ausdruck im gleichen Verhältnis zu ihrer quantitativen Beteiligung an der Neubildung. Überwiegt also die fibromatöse Wucherung, so zwingt sie die Epithelien in bestimmte Bahnen und verwischt hierdurch etwaige histogenetisch bedingte Unterschiede der Drüsenformen.

Der Versuch v. Recklinghausens, in den Adenomyomen einen Torso der embryonalen Urnierenentwicklung zu rekonoszieren, muss als gescheitert angesehen werden. Dies ist von Bedeutung für die allgemeine Pathologie: die Ähnlichkeit mit der Urniere sollte keine zufällige sein, sondern in dem Charakter der Zellen begründet liegen; es sollten organähnliche Formen entstehen, welche physiologischerweise nur im embryonalen Leben existieren. Ja es sollten sogar Formen vorkommen, welche nicht nur die Urniere, sondern auch noch ihren Sammelbehälter kopieren, obgleich dieser aus einem besonderen Blastem sich beim Embryo entwickelt, nicht aus dem Urnierenblastem. Ferner müsste man sogar in Einzelfällen, welche die Urniere nur in einzelnen Formteilen kopieren, eine diskontinuierliche Entwicklung voraussetzen, während doch kein Entwicklungselement übersprungen werden kann, vielmehr die unbedingte Voraussetzung der nachfolgenden ist. Endlich sollten aus kleinen Teilchen der entwickelten Urniere in den Tumoren Kopien aller Urnierenteile, also eine Wiederholung der Entwicklung erfolgen.

Da also diese Ähnlichkeit in der Tat, wie oben gesagt, überhaupt nicht besteht und da erwiesen ist, dass die Urnierentumoren nicht eine bestimmte Form annehmen müssen, und da ausserdem die von v. Recklinghausen für typisch gehaltenen Drüsenformen einerseits in wirklichen Urnierentumoren nur mangelhaft vorkommen, andererseits in deutlichen Schleimhautadenomen ebenfalls hie und da untermischt vorkommen und da schliesslich diese typische Formation in erster Linie von dem Fibromyomgewebe mechanisch verursacht wird, so können wir die Morphologie der Adenomyome für v. Recklinghausens Hypothese in keiner Weise verwerten.

Auch die Lokalisation der Adenomyome an dem Dorsum und Fundus uteri und an den Tubenwinkeln, welche v. Recklinghausen zum Beweise heranzog, haben sich nicht als typisch erwiesen (Kossmann, v. Lockstädt, Stein u. a.), so dass wir überhaupt keine Veranlassung haben, den „Urnierenadenomyomen“ im Uterus und Vagina eine hervorragende Stellung einzuräumen. Wenn nun unsere theoreti-

schen Voraussetzungen richtig sind, so werden diese Tumoren überhaupt zu den allergrössten Seltenheiten zu rechnen sein und werden in solchen Fällen allenfalls das Uterushorn und seine Nachbarschaft befallen.

Eine solche Ausnahmestellung unter den Uterusadenomyomen beansprucht bisher nur ein einziger Fall und selbst bei diesem kommt noch die Entstehung aus dem Wolffschen Gange stark in Konkurrenz. Diese besondere Stellung verdankt der Tumor seinem von allen bekannten Adenomyomen abweichenden Bau; der grosse Tumor geht vom Uterushorn aus ohne Beteiligung des Myometrium und ist durchweg aufgebaut aus epithelial kanalisierten Strängen, deren fibromuskuläre Wandung in Schichten geordnet ist, so dass eine überraschende Ähnlichkeit mit Urnierenkanälen der späteren Fötalzeit, auch dem Wolffschen Gang, vorliegt. — Ribbert (213a), welcher sich der Deutung dieses von R. Meyer beschriebenen Falles anschliesst, betont mit Recht, dass man aus diesem gänzlich anders gearteten Fall nicht die Herkunft der übrigen Adenomyome schliessen dürfe. Im Gegenteil darf dieser Fall sogar darauf hinweisen, dass unter den Adenofibromyomen des Uterus die von der Urniere im weitesten Sinne (inkl. Wolffscher Gang) abstammenden Tumoren ungeheuer selten sind, da sein ausserordentlich charakteristischer Bau schon makroskopisch in die Augen springt. Vor allem scheint in diesem Falle die Beteiligung des Uterusgewebes an der Wucherung ausgeschlossen, so dass hier das Wachstum des Tumors nur aus dem verlagerten Material allein bestritten wird. Und was ist die Folge? Der Tumor reproduziert keine Urniere, sondern die kanalisierten Stränge wuchern und werden in intrakanalikuläre Fibrome verwandelt, welche gar keine Ähnlichkeit mehr mit dem Wolffschen Körper oder Gang haben.

Das zweite embryonale Gewebe, welches von den Autoren vielfach als Grundstock der Adenomyome in Anspruch genommen wird, ist der Müllersche Gang (Hauser [81a], Ricker [215], Cullen [42], Kossmann [114], R. Meyer [156], v. Lockstädt [131], Ribbert [213a], Stein [255a], Lubarsch [134] u. a.). Manche Autoren freilich sprechen kurzweg vom fötalen Uterus als Müllerschen Gang, während er diesen Namen nur so lange verdient, als die beiden Kanäle in der normalen Entwicklung getrennt sind. Durch die oben erwähnten Befunde im Uterus namentlich jüngerer Föten hat diese Hypothese eine wesentliche Unterlage erhalten; aber ein prinzipieller Unterschied in den Folgen aus Absprengungen des Müllerschen Ganges und solchen aus der späteren Entwicklungszeit des Uterus kann heutigen Tages noch nicht gemacht werden. Vielleicht liefern die früheren Absprengungen grössere Komplexe, vielleicht sind Unterschiede in der Beteiligung des

Bindegewebes, in der Lebensfähigkeit der Epithelien usw. vorhanden; höchstens die tiefere Lage der Inseln in der Muskularis könnte auf Absprengungen in früher Zeit hinweisen. Jedenfalls sind die oben genannten Befunde beim Fötus so häufig, dass man bei Erwachsenen aus der Ähnlichkeit der Inseln mit der Schleimhaut mit einiger Sicherheit die Absprengung vom Müllerschen Gang, eventuell der späteren fötalen Uterusschleimhaut rechnen darf. — Jedoch beweisend ist diese Ähnlichkeit nicht für alle Fälle, da sowohl die Serosa schleimhautähnliche Wucherungen produzieren kann, und da auch bei Erwachsenen die Schleimhaut in die Tiefe dringen kann (Lubarsch [134], Ruge [232a], Ribbert, Borst) und sowohl in der Tube (Chiari, v. Franqué, Opitz, Stein, R. Meyer u. a.) als auch in der Uterusmuskulatur ganz erhebliche Wucherungen bilden und auch abgesprengt werden kann. — Das gleiche, was v. Franqué unter Zustimmung von Borst u. a. für die Tubenschleimhautwucherungen sagt, nämlich dass sie mit und ohne Beteiligung der Muskulatur entstehen und weitgehende Verlagerungen zur Folge haben können, das gleiche gilt auch für die Schleimhaut des Uterus, der Vagina, der Harnwege (Aschoff) und andere Organe. Nach Ablauf der akuten Stadien kommt es, wie v. Franqué sagt, zu Schrumpfungen im Bindegewebe und zur Abschnürung der Drüsen. Es ist deshalb bei Befunden von Drüseninseln in der Wand des Uterus und der Tuben zunächst der Nachweis zu erbringen, dass sie nicht postfötal aus der Schleimhaut oder Serosa entstanden sein können, ehe man auf die embryonale Versprengung vom Müllerschen Gang verfällt. So nimmt Stein (255), um nur ein Beispiel zu wählen, fötale Versprengung vom Müllerschen Gange für einen Fall in Anspruch, in welchem die inneren Muskelschichten des Uterus mit Drüsen diffus durchsetzt waren, obgleich die Schleimhaut in die Muskulatur an einzelnen Stellen quasi hineingezerzt war, hauptsächlich unter der Begründung, dass bei postfötalen Schleimhautwucherungen das Stroma nicht mit in die Muskularis wüchse. Jedoch gerade im Uterus ist dies häufig bei den benignen Schleimhautwucherungen der Fall, wie Lubarsch (134) in leichteren, R. Meyer (148) in schwereren Graden fanden.

Dass die Schleimhaut auch ohne maligne zu degenerieren, die Grenzen überschreiten kann, bedarf keinesfalls besonderer Beweismittel; wie jedoch dieser Prozess zustande kommt, ist noch nicht einwandfrei erwiesen. Verf. nahm das Fehlen der Submukosa in Uterus und Tuben als Hilfsmoment in Aussicht und glaubte auch einzelne Fälle durch traumatische Eröffnung der Muskelinterstitien erläutern zu können. In den Tuben jedoch reichen diese Momente kaum aus, um die massenhaften oder einzelnen, alle Schichten über-

schwemmenden Einstülpungen zu erklären. Hier ist jedenfalls ein Moment übersehen worden; manche dieser merkwürdigen Befunde sind kaum anders zu erklären, als infolge eines Durchbruchs von Infiltration aus der Muskulatur in das Schleimhautlumen. Kleinere und grössere Abszesse werden bei Pyosalpinx in der Muskulatur oft gefunden, zuweilen in sehr grossen Mengen. Nachdem sich der Eiter nach Perforation in das Tubenlumen entleert hat, wird die Abszesshöhle mit Epithel ausgekleidet, und das Epithel dringt von hier aus in die bereits infiltrierten Muskelinterstitien. Hiernach würde es sich nicht immer um adenomatöse Wucherung handeln, sondern zuweilen nur um Bildung von epithelial ausgekleideten Fistelgängen. — Verf. (148) hat früher einen Fall von Adenosalpingitis beschrieben, in welchem er eine Kommunikation zwischen dem Epithel des Tubenlumens und der adenomartigen Wucherung für sekundär entstanden hielt, weil der epitheliale Kommunikationschlauch von einer Muskelscheide begleitet war, welcher unter Beiseitdrängen des Schleimhautstromas bis dicht an das Epithel des Tubenlumens heranreicht. Verf. schloss daraus, dass der Schlauch und Muskelscheide gleichzeitig von aussen her in die Schleimhaut vorgedrungen seien, weil die Vorstellung schwierig sei, dass der Epithelschlauch zentrifugal aus dem Lumen entspringe und die Muskulatur nachträglich zentripetal an dem Schlauch entlang in die Schleimhaut wachse. — Jetzt ist dieses Phänomen sehr viel einfacher, als es damals schien. Das Infiltrat drängt gegen das Tubenlumen vor, stülpt beim Durchbruch die Muskulatur gegen das Lumen, also in den Durchbruchkanal und das Epithel kleidet sekundär den Fistelgang in der Muskularis aus.

Nun ist nicht etwa gesagt, dass alle epithelialen Auswüchse durch den Einbruch grösserer Abszesse und Infiltrate in die Schleimhaut unter umfangreicher Gewebseinschmelzung erfolgen; in vielen Fällen scheinen auch kleinere Infiltrate die Muskelinterstitien an der Schleimhautgrenze eröffnen zu können; manches Mal geht die Infiltration von der Schleimhaut in die Muskulatur über, nicht selten aber auch umgekehrt, wie man in frischen Fällen von Pyosalpinx erkennen kann. Der Eudeffekt scheint der gleiche zu sein, nämlich die Muskelgrenze wird undicht, die Interstitien werden durch die Infiltrate eröffnet und sind jetzt für die wuchernde Schleimhaut passierbar.

Verf. hat seine älteren und einige neue Fälle nochmals durchgesehen und bei einigermaßen frischen Fällen stets die Infiltrate in der Umgebung der Drüsen und in den Muskelinterstitien gefunden; auch richtige Narbenzüge durchbrechen zuweilen brüsk den Faserverlauf der Muskulatur und lassen auf geheilte Abszesse schliessen, wenn man künstliche Perforation ausschliessen kann. — In vorgeschritteneren Fällen fehlt die kleinzellige Infiltration; die Drüsen oder epithelialen Schläuche

werden von einem Stroma begleitet, welches dem der Schleimhaut durchaus ähnelt und mit ihm im direkten Zusammenhange steht. — Trotzdem erheben sich berechnigte Zweifel, ob das Stroma wirklich aus der Schleimhaut stammt; nach Ansicht des Verf. bildet es sich zum grössten Teil aus dem intermuskulären Bindegewebe. Freilich lässt sich nicht bestreiten, dass mit dem Epithel auch Stroma der Schleimhaut eindringen kann, besonders wenn es ebenfalls bereits in hyperplasierendem Zustande sich befindet.

Ein gewichtiger Unterschied in dem Resultat dieser Prozesse wird natürlich von dem Zustand der Schleimhaut selbst abhängen; hyperplasiert sie zur Zeit des Eindringens in die Muskulatur oder später, so können richtige adenomatöse Wucherungen daraus hervorgehen.

Also in einem Falle Abszessdurchbruch in die Schleimhaut und epitheliale Auskleidung der Fistelgänge, im anderen Falle Eröffnung des Grenzdammes durch kleinere Infiltrate und Nachdringen der normalen oder hyperplastischen Schleimhaut, welcher quasi ein Ventil nach aussen geöffnet wird, im dritten Falle schliesslich beide Prozesse zugleich wirkend. So fügt sich also durch die Annahme einer Grenzsprengrung durch Infiltrate und Abszessdurchbrüche die adenomartige Grenzüberretung der Schleimhaut den allgemein pathologischen Anschauungen ganz bequem ein. — In anderen Fällen mögen zugleich Hilfsursachen, z. B. die oben genannten traumatischen, schuld sein, und in solchen mit Myombildung mag der zentrifugale Zug des Myoms mitwirken, im Sinne Ribberts durch Gewebsentspannung. Verf. jedoch fasst solche Fälle noch etwas anders auf; es handelt sich nicht nur um einen Nachlass der gewohnten Spannung, sondern das Myom saugt geradezu durch seinen peripheren Zug die zentralen Schichten an sich heran. Allerdings muss hier zunächst ein Muskelinterstitium eröffnet sein; wo dies der Fall ist, wird das Epithel in direktesten Bahnen gegen das Myom hingezogen, event. hineinbezogen. Am deutlichsten ist das an gestielten Myomen zu sehen bei gleichzeitiger Adenometritis.

Verf. glaubt also durch Abszess oder Infiltratdurchbrüche in die Schleimhaut die Entstehung zahlloser epithelialer Infiltrate oder Fistelbildungen erklären zu dürfen¹⁾; die Absprengung erfolgt dann durch narbige Schrumpfung der abszedierten und infiltrierten Partien (v. Franqué). Verf. glaubt diese Dinge hier vorbringen zu dürfen, um die manchmal ausgesprochene, ebensooft auch verschwiegene Scheu der Autoren zu

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat Hoehne (88a) an einer Tube einen intramuskulären Abszess nach der Öffnung in das Tubenlumen mit beginnender epithelialer Fistelheilung gefunden und ist auf Grund dieser Tatsache zu ähnlicher Anschauung über die Entstehung der intramuskulären Epithelabzweigungen gekommen, wie ich.

beseitigen, der Schleimhaut postfötale Grenzübertretung zuzuerkennen. — Wenn sie aber zum Rettungsanker der fötalen Versprengung greifen, so erweist sich dieser bei genauerer Besichtigung als Strohhalbm. Denn was man dort vermeiden möchte, ist hier genau das gleiche. Man bedenke nur, dass eine fötal versprengte, mit Stroma versehene Schleimhautinsel des Müllerschen Ganges sich der umgebenden Muskulatur gegenüber genau so verhält, wie die normale Schleimhaut. Diese Inseln liegen nicht in Lymphspalten, sie verstecken sich nicht zwischen Muskelfasern, ja sie liegen auch nicht in den Interstitien von Muskelbündeln, sondern sie sind konzentrisch umgeben von der Muskulatur, sie sind organisch eingefügt. Soll diese Insel in die Muskelinterstitien dringen, so bedarf sie dazu ganz genau der gleichen Hilfsmittel, wie die normale Schleimhaut, nämlich entzündlicher Vorgänge in der Schleimhaut und der Muskulatur.

Aus diesem Grunde hat also die Annahme fötaler Versprengung nicht den geringsten Vorteil vor der postfötalen Schleimhautinfiltration. — Das infiltrierende Wachstum kann nur auf entzündlichem Wege entstehen¹⁾.

Wie nun einerseits eine fötal versprengte Insel lebenslang bestehen kann, ohne sich störend bemerkbar zu machen, so kann andererseits die postfötale Wucherung von einer einzigen Stelle aus ein enormes Gebiet der Tuben oder Uteruswandungen verseuchen.

Die diffuse Wucherung der Drüsen in der Muskulatur beweist also unter keinen Umständen eine fötale Versprengung.

Wer nun nach den zahlreichen fötalen Versprengungsbefunden auf grosse Inseln in der normalen Uteruswand bei Erwachsenen häufig rechnen zu dürfen glaubt, der täuscht sich, denn weder Zufallsbefunde noch systematische Untersuchungen (R. Meyer [148]) haben diese Voraussetzung bestätigt. In den Adenomyomen andererseits ist die Unterscheidung von postfötalen Schleimhautwucherungen noch mehr erschwert, weil hier die Gefahr der nachträglichen Absprennung noch grösser ist, als beim einfach hyperplastischen Uterus.

Immerhin erlaubt die relativ stattliche Zahl von Fällen der nachgewiesenen Versprengungen im fötalen Uterus auch bei Erwachsenen solche in Rechnung zu ziehen; für die Tuben jedenfalls sehr viel weniger, da sowohl unseren theoretischen Bemerkungen nach, als auch nach den negativen Untersuchungsergebnissen R. Meyers die fötale Drüsenversprengung im Gegensatz zur postfötalen äusserst selten zu sein scheint.

¹⁾ Verf. ist überzeugt, dass die sogenannte Adenombildung bei Schrumpfnieren und Schrumpfleber ihrer Entstehung nach der Adenomyositis des Genitaltrakts analog sind, also durch epitheliale Infiltration nach akuter interstitieller Entzündung entstehen.

Einseitig vertreten wird die Hypothese der Adenomyombildung aus Versprengungen des Müllerschen Epithels von Cullen, Kossmann, Ribbert. — Cullen will alle Adenomyome, auch die des Lig. rotundum und sogar der hinteren Beckenwand (warum nicht auch des Epoophoron?) auf den Müllerschen Gang zurückführen, wegen ihrer Ähnlichkeit und wegen der periodischen Blutausscheidung, eine Fähigkeit, welche nur der Uterusschleimhaut zukomme. Letzteres ist bekanntlich unbegründet, wie die Fälle vikariierender Menses lehren; insbesondere für sichere Urnierenderivate, nämlich das Epoophoron, ist die menstruelle Blutung bereits von Ballantyne (13a) und Williams nachgewiesen worden.

Kossmann nennt jede CölomepithelEinstülpung an beliebiger Stelle ohne ersichtlichen Grund akzessorische Müllersche Gänge, was etwa gleichbedeutend ist mit der Annahme überzähliger Finger an beliebigen Stellen der Arme und Beine.

Ribbert endlich schliesst in seinem neuen Lehrbuch der Geschwülste die Ausführungen über Adenomyome des Uterus mit der Folgerung, dass „die epithelialen Gebilde lediglich ein Symptom darstellen für abgelaufene Entwicklungsstörungen der Muskulatur, die zur Isolierung eines Muskelkeimes führten. In einem Teile der Fälle wurden bei diesen abnormen Vorgängen auch Epithelien abgesprengt und verlagert. Aber die Keimausschaltung kann ebensogut für sich allein erfolgen“ etc. — Ribbert gibt zwar den vom Verf. vertretenen Standpunkt als richtig zu, dass auch benigne Schleimhautwucherungen die Uteruswand postfötal durchsetzen können, seine eigenen Fälle scheint er jedoch für angeboren zu halten, da seiner eben zitierten Schlussfolgerung die Beschreibung eines myomatösen Uterus vorausgeht, in welchem viele kleine Adenomknötchen in der Tuben- und Uteruswand sassen, welche zum Teil mit der Schleimhaut noch durch epitheliale lange Spalträume zusammenhingen. In einem zweiten Falle führten zahlreiche Kanäle von der Uterusschleimhaut in das angrenzende Myom hinein; auch hier spricht Ribbert von „versprengter Schleimhaut“. Aus welchem Grunde zieht Ribbert die postfötale Entstehung der Schleimhautwucherungen als Nächstliegendes gar nicht in Betracht?

In den vom Verf. beschriebenen Fällen durchsetzen einzelne und viele, manchmal zahllose Ausläufer der Schleimhaut mit und ohne gleichzeitige Muskelhyperplasie; zuweilen dringen sie sogar in breiten Kolonnen ein und können die Serosa erreichen. — In den Tuben wurde Ähnliches seit Chiaris Entdeckung von allen Nachuntersuchern der Adenomyositis tubarum oder Adenosalpingitis und Adenomyosalpingitis, wie man am treffendsten sagen sollte, bestätigt und in nicht myomatösen Uteris mit und ohne Myometritis ebenfalls nachgewiesen

(R. Meyer, Pforte [193]). Irgend ein prinzipieller Unterschied besteht natürlich hierbei nicht zwischen Tube und Uterus. Jedoch macht R. Meyer (166) geltend, dass an fötalen Tuben im Gegensatz zum fötalen Uterus Versprengungen überhaupt noch nicht gefunden sind trotz zahlreicher Untersuchungen. Das Merkwürdigste aber ist, dass einige Autoren der fötalen Uterusschleimhaut die Überschreitung der natürlichen Grenzen zugestehen, den Erwachsenen jedoch nicht.

Wer sich die Mühe macht, der Entwicklung des Uterus nur in den größtten Zügen nachzuforschen, wird sehr bald eines besseren belehrt werden. Ist der Uteruskanal erst durch Vereinigung der Müllerschen Kanäle hergestellt, so sind keine wesentlich anderen Versprengungsmöglichkeiten vorhanden, als beim Erwachsenen nur mit dem Unterschied, dass bei letzteren die entzündlichen Ursachen sehr viel häufiger sind und viel mehr Angriffspunkte an der Schleimhaut finden. Es bleibt also nur eine Störung während der Anlage der Müllerschen Gänge selbst übrig, welche sich durch besondere Entwicklungsbedingungen zur Versprengung der Epithelien eignet. Zu dieser Zeit nun ist das ganze Uterovaginalgebiet höchstens 1 mm lang; jetzt berechne man sich, wie viele Abstecher des Müllerschen Ganges darin Platz haben würden und vergleiche hiermit die nach Hunderten zählenden Ausläufer in Uteris und Tuben und Vagina von Erwachsenen.

Wenn vom Müllerschen Gang während seiner Anlage nur einige Zellen abgetrennt werden, ohne dass sie mit erheblichen Deformationen der Uterushöhle verknüpft sind, so ist das schon geradezu erstaunlich bei der Kleinheit und Zartheit des Gebietes. Diese Erörterungen mögen zur Warnung dienen gegen die Deutung aller Schleimhautwucherungen als embryonale Versprengung, für die ausserdem, wie oben gezeigt, die diffuse intermuskuläre Wucherung gar nichts beweist.

Ist schon die völlig von der Tuben-Uterusschleimhaut getrennte Epithelinsel bei Erwachsenen nicht ohne weiteres kongenital versprengt anzusehen, so müssten für die fötale Herkunft der mit der Schleimhaut zusammenhängenden Ausläufer ganz besondere Gründe ins Treffen geführt werden.

Die Diagnose auf Adenomyome aus Versprengungen des Müllerschen Ganges wird nun noch erschwert durch die Fähigkeit der Serosa sowohl im Fötalleben epitheliale Einstülpungen zu produzieren, als auch später ganz erhebliche schleimhautähnliche Herde zu bilden. Von den Befunden bei Föten war schon früher die Rede, bei Erwachsenen sind die Serosaeinstülpungen namentlich von R. Meyer (148) beschrieben. Früher glaubte Verf., dass solche nur in unbedeutendem Massstabe vorkommen könnten, hat sich aber später überzeugt, dass dem nicht so ist. — Pick (196) nimmt zwar

an, dass man die „verstreuten, ungewucherten“ Epithelbildungen in der Uteruswand an dem typischen lymphadenoiden (cytogenen) Bindegewebe als Abkömmlinge der Müllerschen Gänge erkennen könne, aber in praxi lässt sich das nicht verwerten, da sowohl Müllersches Epithel ohne Stroma versprengt werden kann, als auch Drüsenkanäle anderer Herkunft (z. B. Serosaepithel) sich ein Stroma schaffen können, welches in keiner Beziehung von dem lymphadenoiden zu unterscheiden ist, auch nicht an dem retikulären Bindegewebe, wie Kehler (101) meint. —

Nicht einmal bei Föten ist es möglich aus dem Fehlen des Stroma in den Epithelinseln der Uteruswand histogenetische Rückschlüsse zu erzielen, geschweige denn bei Erwachsenen, wo an den kleinsten Inseln cytogenes Gewebe postfötal entstehen kann, wie ausser dem Verf. (145) auch Opitz (82) und Heine (82) für sicher halten.

Als feststehende Tatsache kann man nur die Fähigkeit der Serosa zu epithelialen Einstülpungen und Drüsenbildung im weitesten Sinne bezeichnen und deshalb muss man auch für einzelne Fälle den Autoren beistimmen, welche die peripheren Adenomyome namentlich die kleinen subserösen Knötchen auf angeborene und später gebildete Serosaepithel-einstülpungen zurückführen (Iwanoff [100], Aschoff, Opitz, Heine, Ribbert). — Verf. hat schon früher die Befunde Rickers (215) und Orloffs (182) ebenso gedeutet. — Interessant ist ein von Heine beschriebener Tumor im rektovaginalen Zwischengewebe, welcher zahlreiche Kommunikationen mit dem Serosaepithel zeigt, daher zweifellos mit dem Autor auf letzteres zurückzuführen ist. Auch Iwanoff hat solche Einstülpungen der Serosa in Myomen nachgewiesen. Die drüsenbildende Fähigkeit des Serosaepithels wird zweifelsohne noch unterschätzt; Verf. hat eine adenomartige Wucherung in einer Bauchnarbe nach Annäherung des Uterus beschrieben, welche kaum anders aufzufassen ist. Auch die neuerdings bekannt gewordenen Fälle, in welchen eine Art Schleimhaut ähnlich der des Uterus auf dem Uterusdorsum unter Adhäsionen mit dem Rektum mit gleichzeitiger Myombildung gefunden wurde, gehören hierher. Man könnte hier wohl zunächst daran denken, dass sich von der Bildungsstätte des Müllerschen Ganges aus, sei es in erster Anlage des Cölomepithels oder durch nachträgliche Versprengung Müllersches Epithel auf der Aussenseite entlang bis in den Douglas entwickelt habe; jedoch ist gerade in unserem Falle die Aussenfläche der Tuben nicht von der Schleimhaut überzogen, so dass an eine direkte Fortpflanzung des Epithels vom Tubenostium aus nicht zu denken ist. Es ist jedoch durchaus nicht undenkbar, dass die Uterusserosa auch ohne Entwicklungsabnormität unter starken entzündlichen Reizen, wie sie in jenen Fällen nie fehlten, solche Pseudoschleimhautwucherungen macht. Verf. wies bei Föten darauf hin, dass die Serosa des Uterus besonders am Dorsum noch bei

der Geburt zuweilen eine epitheliale Zellbekleidung aufweise; das gleiche hat W. A. Freund auch gefunden. Es fehlt auch nicht an Übergangsstufen von der einfachen Serosaeinstülpung über die der Schleimhaut ähnlichen Herde, wie oben erwähnt, bis zur Bildung adenomatöser Wucherungen. Jedoch eine derartig frappante Ähnlichkeit mit der Uterusschleimhaut, wie sie in den Fällen von Nebesky (175), Füh (70), v. Franqué uns entgegentritt und wie Verf. in einem Fall beobachtete, ist doch sehr auffällig, zumal die Epithelschläuche auch tief in die Muskulatur eindringen. Jedoch hat Verf. an seinem Fall die Überzeugung gewonnen, dass hier im Prinzip derselbe Vorgang statthat, welcher der Schleimhautwucherung die Grenzen eröffnet. Hier wie dort starke entzündliche Reize, Wucherung des Epithels, Eröffnung der Muskelinterstitien durch kleinzellige, später epitheliale Infiltrationen¹⁾.

Man braucht nun nicht alle zwischen Rektum und Vagina gelegenen Adenomyome auf das Douglassepithel zurückzuführen, wie den Fall Heines, da ja auch Scheidendrüsen (v. Herff [86], Ito [99]) und angeborene Versprengungen vom Müllerschen Gang gerade auch im oberen Teil der Vagina vorkommen, wie oben gesagt wurde. Picks (195) Fall gehört wahrscheinlich hierher und vielleicht auch der eben genannte v. Franqués²⁾.

So haben wir denn in den postfötafen Wucherungen der Tuben- und Uterusschleimhaut und den kongenitalen, wie späteren Einstülpungen des vaginalen und des Serosaeepithels wichtige Faktoren zu verzeichnen, welche im Einzelfalle die Bestimmung der Genese von Drüsenherden und Adenomyomen sehr erschweren können, so dass die Aufstellung bestimmter Unterscheidungsmittel vorläufig unterbleiben muss. Nur wenn die Herde so isoliert liegen, dass eine Beteiligung der Serosa oder der postfötafen Schleimhautwucherung unwahrscheinlich, können wir mit einiger Wahrscheinlichkeit auf Versprengung vom Müllerschen Epithel zählen. —

Bisher war nur von den Epithelien die Rede, dagegen wurde die Herkunft des fibromuskulären Gewebes in den Adeno-

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Verf. hat inzwischen (168a) zwei Fälle von starkgradiger intramuskulärer epithelialer Infiltration von dem Serosaeepithel ausgehend demonstriert. In dem einen Fall, welcher bereits oben erwähnt, drangen die epithelialen Schläuche von der in eine richtige Schleimhaut bekleideten Uterusaussenfläche in die Uteruswand, in ein Myom und in die verdickten uterinen Teile des Lig. rotundum und der Tube einer Seite.

²⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Verf. hatte kürzlich durch die Güte des Kollegen Rumpf Gelegenheit, ein Adenomyom aus dem obersten Teil der Scheide zu untersuchen, welches bis in die Rektummuskulatur übergreifen hatte und dessen Drüsenschläuche nur an wenigen Stellen mit dem vaginalen Oberflächenepithel zusammenhängen, von wo aus sie sich in die Tiefe verzweigten.

myomen nur hie und da erwähnt. Sie bedarf noch einer besonderen Erörterung, wenigstens soweit die Adenomyome auf embryonal versprengten Epithelien basieren.

Es kann jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass ein Teil der Adenomyome mit Unrecht so benannt wird, da es sich oft nur um hyperplastische Wucherungen handelt, in denen zudem die Drüsenwucherung im Vordergrund steht bis zu jenen Fällen, in denen das Muskelgewebe überhaupt keine nennenswerte Rolle spielt. Zweifellos gibt es hier allerlei Übergänge zwischen hyperplastischen Neubildungen und Tumoren, deren Grenze uns vorderhand verborgen bleibt. Trotzdem muss man eine Abtrennung beider Formen für berechtigt halten; v. Franqué (66) z. B. hat die sogenannten Tubenwinkeladenomyome aus den Tumoren auszuschliessen für nötig erklärt und hat darin zweifellos für die meisten Fälle recht. Adenomyosalpingitis und Adenomyometritis oder Adenomyositis uteri et tubarum entsprechen den viel häufigeren Befunden der hyperplastischen Wucherungen jedenfalls viel besser, als die Bezeichnung Adenomyom. v. Franqué wies auf die Rückbildung der muskulären Hyperplasien hin, deren Resultat eine Zerstreuung abgeschnürter Cysten und Schläuche in der unverdickten Tube ist. Das gleiche gilt zweifellos auch für das Myometrium.

Überdies gibt es auch nicht selten Kombinationen von Muskelhyperplasie und echten Myomen, welche gleichzeitig entstehen mit und ohne Drüsenwucherung, ebenso wie die Übergänge von muskulärer Hyperplasie zu diffuser Myombildung; es ist deshalb nicht statthaft, jedes Adenomyom als embryonale Keimversprengung aufzufassen. Ribbert meint, dass durch Entwicklungsstörung Muskelkeime isoliert würden und in einem Teil der Fälle zugleich Epithelien mit ihnen versprengt würden, ähnlich wie Ricker dies früher bereits aussprach. Ribbert vermutet sogar, dass eine systematische Untersuchung zahlreicher Uteri von Neugeborenen Muskelversprengungen zutage fördern würde. Hoffentlich wird der Gedanke zur Tat gemacht werden; vorläufig muss man Ribbert die grossen Untersuchungsreihen von Werth und Grusdew (282a), R. Meyer, v. Maudach, Ferroni, Bayer entgegenhalten, welche niemals Befunde im Sinne Ribberts ernteten, obgleich die Myome doch sehr viel häufiger sind als die Adenomyome. Andererseits lassen selbst grosse Schleimhautinseln besonders bei Neugeborenen (R. Meyer) als auch bei Erwachsenen meist jede Beteiligung der Muskulatur an der Versprengung vermissen; wenigstens ist sie unkenntlich. — Wo aber ein Muskelkranz zirkulär die Schleimhautinsel umgibt, wie z. B. bei dem Orang-Utan (s. o.), da kann die konzentrische Lagerung auch als sekundäre Gruppierung infolge der Ausdehnung des Epithels aufgefasst werden.

Dagegen ist die gleichzeitige Versprengung von fötalem Schleimhautstroma mit dem Epithel nachgewiesen von R. Meyer und Ferroni. Nach der Art und Weise, wie wir uns die Versprengung von Epithelien des Müllerschen Ganges vorstellten, nämlich durch die schwierige Überwindung des zu passierenden Mesenchyms ist eine Versprengung von Muskulatur überhaupt nicht leicht zu erwarten, da das dem Epithel zunächst gelegene Mesenchym das Schleimhautstroma liefert.

Für die Versprengung von Schleimhaut in späteren Stadien des Fötallebens kommt eine gleichzeitige Muskelversprengung gar nicht in Frage; sondern hier handelt es sich lediglich um Abschnürung tiefgreifender Schleimhautteile, wie bei dem Uterus Erwachsener. Vorläufig ist also Ribberts Hypothese weder durch die Theorie noch durch die Erfahrung zu stützen. Dennoch wäre es verkehrt, deshalb die Möglichkeit einer Versprengung von Muskelbindegewebskeimen für gänzlich ausgeschlossen zu halten. Verf. selbst bezeichnete für jenes einzig dastehende Adenomyom mit intrakanalikulären Fibromen das fibromyomatöse Gewebe als nicht zum Uterus gehörig. Das Myomgewebe dagegen im bekannten Falle des Breusschen cystischen Myoms vom Wolffschen Gang gehört sicher zum Teil dem letzteren an, ohne dass man es versprengt nennen darf.

Verf. besitzt nur einen Fall, welcher vielleicht im Sinne Ribberts verwertbar wäre, hält jedoch wegen der Vieldeutigkeit des Befundes besondere Vorsicht für geboten. Es handelt sich um das Uteruscorpus einer Neugeborenen, in welchem Verf. in einer Querschnittebene nebeneinander eine Reihe von fibrösen Knötchen in der Schleimhaut fand, welche in verschiedener Grösse, annähernd kugelig, scharf umkapselt sind und aus grossen meist polygonalen Zellen bestehen, gemischt mit gewöhnlichen Stromazellen der Schleimhaut. — Die auffällige Lage in einer Reihe, welche einen grossen Teil der Schleimhaut besetzt hält, würde in der Pathologie des erwachsenen Uterus kein Analogon finden, so dass die Deutung des Falles als kongenitale Fibromknötchen nur mit grosser Reserve hinzunehmen ist (s. Fig. 19). —

Bei der grossen Häufigkeit der Fibromyome des Uterus, auch der polypösen Schleimhautfibrome glaubt Verf., dass andere und er selbst viel beweisenderes Material bei Föten bereits gefunden haben müssten, wenn nur ein Teil dieser Tumoren eine erkennbare kongenitale Grundlage besässen. —

8. Rückblick auf die Adenomyome.

Der Vergleich der Adenomyome mit dem Bau der Urniere ergibt keine Ähnlichkeit; die Hauptpunkte des Vergleiches, selbst wenn man subjektiv Ähnlichkeit finden will, sind unaannehmbar, weil die charakteristi-

schen Formen der Urniere zum Teil unter äusserlichen Entwicklungsbedingungen entstehen (z. B. Kammform), welche mit dem Wesen der Urniere nichts zu schaffen haben und nicht wiederkehren. Also die Kammform in den Tumoren würde, selbst wenn sie vorhanden wäre, nichts beweisen. Zum anderen Teil sind die Formen der Urniere ein begleitender Ausdruck ihrer Funktion (z. B. Glomeruli). Aus versprengten Teilchen der fertigen Urniere können diese Organteile niemals nachgeahmt werden, nur versprengtes indifferentes Blastem könnte hier in Frage kommen.

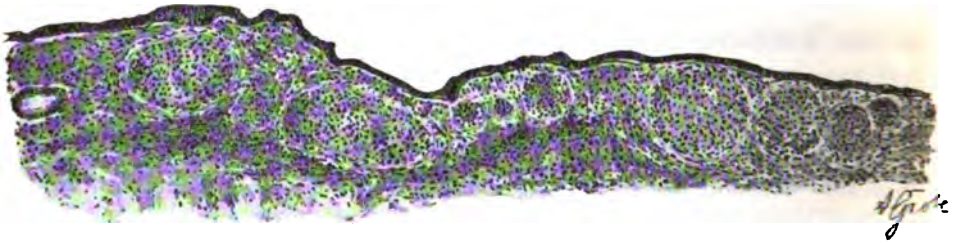


Fig. 19.

Querschnitt durch Korpus Schleimhaut des Uterus mit abgekapselten Knöten in der Mukosa.
(Neugeborene Sign. 87. Vergr. Leitz-Obj. 3. Zeichenokular.)

Die Adenomyome haben zum Teil in ihren drüsigen Bestandteilen einen charakteristischen Bau, zum anderen Teil gleichen sie mehr der Uterusschleimhaut; Übergänge zwischen beiden Formen gibts zur Genüge. Der charakteristische Bau ist etwas äusserliches; die einzelnen Teile des v. Recklinghausenschen Adenotypus wechseln so sehr, dass kaum zwei Tumoren sich ganz gleichen. In v. Recklinghausens Fall I sind die meisten vom Schleimhauttypus abweichenden Drüsenformationen vorhanden; ihn deswegen als den Idealtypus überhaupt hinzustellen, wäre Willkür. — Die am Epoophoron gefundenen „Urnierenadenomyome“ haben diesen Idealtypus nur zu einem gewissen Bruchteile, auch die Tumoren am Lig. rotundum haben nur einen Bruchteil davon. — Es gibt jedoch auch Epoophorontumoren von gänzlich nichtsagendem oder teilweise schleimhautähnlichem Bau, und andererseits zeigen unzweifelhafte Schleimhautadenomyome stellenweise den v. Recklinghausenschen Typus. Der morphologische „Typus“ beweist also keineswegs v. Recklinghausens Annahme. — Nun ist zweifellos die Drüsenformation in allererster Linie abhängig von dem Grade der Epithelwucherung im Verhältnis zur Myomwucherung. Die statischen Momente sind ausschlaggebend für die Form; erst in zweiter Linie kommt der genetische Epithelcharakter in Betracht. Der von v. Recklinghausen geschilderte Typus ist also nach keiner Seite hin beweisend. —

Der Drüsentypus entfernt sich eben von dem Bau der epithelialen Matrix in dem Verhältnis, wie das Myomgewebe ihn beeinflusst, kann daher alle Stadien der Schleimhautformation bis zu dem v. Recklinghausenschen Adenomtypus nebeneinander und nacheinander durchmachen.

Da nun die Lokalisation der Urniere und des Urnierenblastems eine Inkorporation ihrer Teile in den Uterovaginaltraktus nur unter ausserordentlichen Entwicklungsstörungen gestattet, so werden Urnierenadenomyome sehr selten sein. — Ein einziger vom Verf. veröffentlichter Fall kann bisher als solcher gelten, zeigt aber nicht den Typus der v. Recklinghausenschen Tumoren, sondern geht aus Kanälen hervor, ähnlich denen des Epoophoron und Wolffschen Ganges der älteren Föten, und bildet intrakanalikuläre Fibrome. In diesem Falle beteiligt sich die Uterusmuskulatur überhaupt nicht an der Tumorbildung. Es ist dies das einzige Adenomyom, welches eine Organbildung nachahmt, aber nicht den Bau der primitiven Urniere, sondern im Gegenteil den Bau der persistierenden Reste (Epoophoron, Wolffscher Gang).

Die Diagnose auf Adenomyome aus versprengten Teilen des Müllerschen Ganges, an und für sich fraglos anwendbar, erleidet Schwierigkeiten durch die Konkurrenz der postfötalen Grenzüberschreitung der vaginalen, ferner der Tuben- und Uterusschleimhaut, sowie der Serosa-epithelwucherung. Diese Grenzübertretung ist Begleiterscheinung von Entzündung; in einem Falle dringt ein Schleimhautinfiltrat in die Muskulatur vor und eröffnet die Muskelinterstitien, im anderen Falle bricht ein Infiltrat oder Abszess in die Schleimhaut hinein. Die Grenzübertretung, die epitheliale Infiltration ist also zum Teil eine hyperplastische Wucherung, zum anderen Teil eine Art von Fistelheilung, eine epitheliale Auskleidung von Fistelgängen in der Muskularis. Schrumpfung der entzündlichen Parteen bringt die Epithelien zur Abschnürung und kann in allen Schichten der Muskulatur fötale Versprengungen vortäuschen. — Ebenso können enorme Serosawucherungen infolge entzündlicher Zustände das Myometrium befallen und abgeschnürt werden.

Fötale Versprengung kann nicht in solchem Grade im Uterus vorkommen, um eine Vielzahl von Schleimhautausstülpungen zu erklären; dazu ist der fötale Uterus viel zu klein. Ausserdem erklärt die Hypothese gar nicht das infiltrierende Wachstum der Drüsenschläuche in der Muskulatur. Auch fötal versprengte Schleimhautherde unterliegen den gleichen Bedingungen, wie die Schleimhaut selbst; sie können ebenfalls nur unter entzündlicher Reizung, kleinzelliger Infiltration usw. in die Muskelinterstitien epithelial infiltrieren. Da die epitheliale Infiltration der Muskulatur von einer einzigen Stelle der Schleimhaut aus ein riesiges Gebiet, sogar grosse Myome überschwemmen und diese einzige Kommunikation verloren gehen kann, so kann man mit der Dia-

gnose auf fötale Versprengung bei Erwachsenen überhaupt nie zu vorsichtig sein. — Viele Adenomyome führen ihren Namen ohne Berechtigung. Adenomyometritis, Adenomyosalpingitis, Adenometritis und Adenosalpingitis kommen für sich allein, aber auch kombiniert mit Myomen und Adenomyomen vor.

Das Muskelgewebe der meisten Adenomyome ebenso wie das der Myome ist nicht als versprengt anzusehen; nur wenn es aus einem fremden Teil in den Uterus gelangt, ist es versprengt. Ein Fall (Verf.) von kongenitaler Versprengung von Fibromknötchen in die Uterusschleimhaut ist nur mit Reserve zu deuten.

Nachtrag zur Adenomyomgenese.

Es sind seit dem Abschluss dieser Arbeit eine Reihe von Veröffentlichungen erschienen, welche zum Teil sich mit der Adenomyomgenese beschäftigen. Erwähnenswert ist unter den vielleicht von der Serosa ausgehenden Tumoren ein Fall von v. Rosthorn (225a) in der hinteren Cervikalwand. Schottländer hatte in diesem Falle die Wucherung der Serosa unter epithelialer Umwandlung konstatiert. — Es wird durch diese Angabe unsere obige Deutung ähnlicher Fälle (Nebesky, Fütth, v. Franqué und Verf.) bestärkt, jedoch hüte man sich aus dem Zusammenhang eines Adenomyoms mit der Serosa die Genese um jeden Preis sicher gestellt anzusehen, da auch sekundäre Durchbrüche ähnliche Bilder ergeben können. — Opitz meint in der Diskussion zu v. Rosthorns Vortrage, dass Verf. sich seiner Ansicht genähert habe, die Adenomyome könnten von der Serosa ausgehen; diese Hypothese ist viel älter (s. o.).

Von hervorragendem Interesse ist ein von Amos in der Berliner Ges. f. Geb. u. Gyn. am 11. Nov. 1904 demonstrierter gravidier Uterus mit multiplen Myomen, einem mehr diffusen Adenomyom in den äusseren Uterusschichten ohne Zusammenhang mit der Schleimhaut (vielleicht mit der Serosa? Verf.), dessen periglanduläres Stroma dezidual umgewandelt ist. Amos glaubte daraus auf eine schleimhäutige Herkunft des Adenomyoms bezw. vom Müllerschen Gange ableiten zu dürfen. Dass die deziduale Umwandlung gar nichts für die Herkunft des Stromas besagt, wird durch einen dezidual umgewandelten, seit einigen Jahren bei derselben Patientin in einer Bauchnarbe entstandenen Fibromknoten erwiesen; ausserdem ist deziduale Umwandlung des Ovarialstromas, ferner am Lig. latum und in Adhäsionsmembranen bekannt. Verf. hat solche ebenfalls sowohl bei tubarer, als intrauteriner Gravidität in drei Fällen gefunden, und hat inzwischen (168a und 168b) Decidua-bildung an einer vom Serosae epithel ausgehenden adenomatösen Ein-

wucherung und bei Adenosalpingitis am Tubenwinkel bei uteriner Gravidität und subseröse deciduale Umwandlung am Uterus in grösserer Ausdehnung demonstriert. — Deciduale oder deciduaähnliche Metamorphose kann nicht nur das Bindegewebe, sondern gelegentlich auch die Muskulatur eingehen unter dem Einflusse einer entzündlichen Hyperämie. — Für die Histogenese der Adenomyome ist sie also nicht verwertbar. —

H. Dillmann (47a), ein Schüler v. Hansemanns, lässt die Morphologie der Adenome nicht als Beweis für v. Recklinghausens Adenomyome gelten, sieht aber dennoch zwei Fälle wegen ihrer Lage dorsal subserös bzw. an der Seitenwand als Urnierenadenomyome an, ohne dieses zu begründen. Bemerkenswert ist in beiden Fällen die karzinomatöse Degeneration. — Bauereisen (16a) erklärt ein cystisches Myom, dessen Höhle am inneren Muttermund mit dem Uteruscavum vorn zusammenhängt, für einen akzessorischen Müllerschen Gang; die Kommunikation hält er für sekundär. Akzessorische Müllersche Gänge, welche nicht am Ostium abdominale beginnen, sind unbrauchbar; eine sekundäre Abzweigung eines Müllerschen Ganges erklärt die Kommunikation ungezwungener.

Schliesslich sei nur in aller Kürze auf eine Abhandlung Schickeles (241a) verwiesen, welcher im Gegensatz zu früher jetzt die „schleimhäutigen Adenome der Tube“ wenigstens zugibt. Für die meisten Tubenwinkeladenomyome hält er jedoch v. Recklinghausens Hypothese aufrecht, und glaubt, die Kommunikationen mit dem Tubenlumen seien wahrscheinlich sekundär. Schickele stützt sich dabei auf eine frühere Erwägung des Verf., übersieht aber, dass Verf. später diese Hypothesen aus gewichtigen Gründen fallen liess.

Da nämlich die mit der Schleimhaut kommunizierenden Schläuche der Adenomyome sich sehr häufig peripher dentritisch in mehrere, zuweilen auch unzählig viele Äste zerteilen, so ist damit die Ausgangsstelle des Adenoms von der Schleimhaut unbedingt erwiesen. Denn dass sich zahllose Äste aus der Peripherie der Uterus-Tubenwand dichotomisch vereinigen, um mit einem gemeinsamen Ausführungskanal sekundär in die Tube durchzubrechen, ist zu abenteuerlich, um in mehreren Fällen glaubhaft zu wirken.

Wenn also Schickele sagt, man könne es einem Drüsenschlauch nicht ansehen, ob er zentripetal oder zentrifugal gewachsen sei, so könnte das nur für unverzweigte Schläuche gelten.

Was die Formation der Adenomyome anbetrifft, so hält Schickele die Kammform immer noch für ein wichtiges Merkmal der Urnierenherkunft, weil nicht nur der Bau der Urniere als Ganzes, sondern auch in den kleinsten und zu allerletzt entstandenen Bestandteilen der Urniere

zukommt. Verf. hat zwar sehr viele Urnieren gesehen, kann sich aber dieser durch nichts gestützten Auffassung nicht anschliessen. — Von einem „Gesetz der Einmündung zahlreicher kleiner Kanäle in einen oder mehrere grössere“ zu reden und dies Gesetz „dem normalen, dem in Rückbildung stehenden und dem in Wucherung begriffenen Urnierenabkömmling“ zu diktieren, hält Verf. für willkürlich. Der Vergleichsfehler liegt in der „Einmündung“. In den Tumoren mündet überhaupt nichts ein, wie etwa Urnierenkanälchen sekundär in den Urnierengang einmünden. — Auch die übrigen Einwände gegen v. Recklinghausens Hypothese sucht Schickele zu beseitigen; es soll hier jedoch nur noch ein Punkt berührt werden. Die Bedeutung der Druck- und Zugkräfte innerhalb der wuchernden Gewebe gibt Schickele zu, bezweifelt jedoch, welches von beiden Geweben, Epithel oder Bindegewebe, das andere beeinflusst. — Dass sie sich gegenseitig beeinflussen, versteht sich von selbst; wenn die Epithelien, wie in der grössten Mehrzahl der Fälle quantitativ erheblich hinter dem Myomgewebe zurückbleiben, so passen sie sich dem Faserverlauf an; überall dort aber, wo sie mächtigere Epithellager produzieren, hat freilich der muskuläre Faserverlauf keinen Einfluss. In allen solchen Fällen wahren aber die Adenomyome den Charakter und Bau der Uterusschleimhaut. — Dass die Epithelien und das cytogene Bindegewebe ihre Gestalt bzw. Verteilung der Faserrichtung des Myomgewebes anpassen, hat Verf. erwiesen und es wird ihm hierin von verschiedenen Autoren bereits zugestimmt (s. Zentralbl. Gyn. 1904 S. 1109). Schickele meint, es wäre auffallend, dass das Zwischengewebe so häufig bestimmte Drüsenfiguren von überraschender Ähnlichkeit hervorbringen solle, z. B. Fall I v. Recklinghausens, v. Franqué, Ovarium und R. Meyer, Lig. rotundum etc. — Es wäre dies, wenn es stimmte, freilich nicht auffallend, da in vielen Myomen das Wachstum ein sehr übereinstimmendes ist. — Aber leider stimmt die Annahme gar nicht; denn Fall I v. Recklinghausens ist bisher unerreicht, die Fälle Picks, v. Franqués, R. Meyers verschwinden daneben völlig; die Ähnlichkeit ist minimal, wenn man absolute Vergleiche anstellt. Verf. hat seit längerem auf die Subjektivität hingewiesen, welche unter dem Einfluss der Autorität v. Recklinghausens die Ähnlichkeit der Tumoren übertreiben liess. Die wirklich vorhandene Ähnlichkeit aber finden wir gelegentlich auch bei sicheren Schleimhautadenomyomen. Doch genug davon. Wichtiger scheint es dem Verf., dass Schickele seine Einwände gegen die „unbekannte Art von Adenomyomen“, welche Verf. als einzig sichergestellten Urnierentumor des Uterus beschrieben, in einer Anmerkung bei der Korrektur selber zurückgezogen hat, nachdem er sich durch den Augenschein überzeugt, dass die Ähnlichkeit der kanalisierten Stränge

mit Epooophoronschläuchen bezw. Wolffschem Gang „tatsächlich sehr gross sei“. — Schickele meinte zuerst, dass epitheliale Schläuche mit ihren zugehörigen Gewebsscheiden stark gewunden sind, sei nichts Besonderes, es beweise nichts für Urniere; dem Verf. freilich sind solche epitheliale Schläuche mit zugehörigen Gewebsscheiden anderer Art unbekannt und Schickele nennt auch keine. Das einzigartige dieses Falles ist eben, dass die Gewebsscheiden nur um epitheliale Schläuche vorhanden sind, dass das myofibröse Gewebe nicht selbständig wuchert. — Verf. hat ähnliche Bildungen nur an hypertrophischen Wolffschen Kanälen gesehen und früher mehrfach abgebildet.

Was schliesslich die Adenome des Lig. rotundum betrifft, so bestreitet Schickele die Möglichkeit einer Milchdrüsenanlage an dieser Stelle; diese Annahme hat Verf. in bezug auf einen einzelnen Fall (Szili) gebraucht. Nach Neuhäuser soll die Mammaranlage lateral von der Basis des Conus inguinalis liegen; die interessanten Arbeiten Neuhäusers sind mir durch die freundlichst übersandten Separat-Abdrücke seinerzeit bekannt geworden. Irgend eine Anwendung auf pathologische Mammaranlagen daraus zu ziehen, halte ich nicht für berechtigt. Dass eine lateral vom Conus angelegte überzählige Mamma sich jedoch mit dem Lig. rotundum verbinden kann, bezweifle ich keinen Augenblick. Der Conus inguinalis ist das unterste Ende des Ligamentes und reicht individuell tief in die grosse Labie; eine Mamma ist in der grossen Labie nachgewiesen von Hartung (Über einen Fall von Mamma accessoria, Inaug.-Diss. Erlangen 1875). Schickele bestreitet daher diesen freilich nebensächlichen Punkt mit Unrecht.

Missverständlich glauben Schickele, Opitz, dass Verf. Adenomyome v. Recklinghausenschem Typus überhaupt nicht als Urnierenadenomyome zulasse. — Verf. hat nur behauptet und, wie er und andere glauben, erwiesen, dass dieser Typus nicht beweisend sei, sondern auch bei schleimhäutigen Adenomyomen vorkomme.

Da jedoch einerseits Versprengungen vom Müllerschen Gang im Embryonalleben häufig sind, und Verf. aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen die Versprengungen vom Wolffschen Körper in den Uterus andererseits für eine grosse Rarität hält, so liegt für ihn kein Grund vor, aus der Lokalisation und dem Bau der Adenomyome v. Recklinghausens Hypothese ohne zwingende Gründe anzuwenden.

B. Aberration extragenitaler Gewebsarten in die Genitalien.

Wir haben bereits bemerkt, dass eine strikte Unterscheidung genitaler und extragenitaler Gewebsversprengung im Genitalsystem nicht

leicht durchführbar sei und müssen auch hier um Nachsicht bitten, wenn ein oder das andere nicht hierher gehörige unterläuft.

Wir werden versuchen, von den einfachen Formen der extragenitalen Gewebsversprengung zu den komplizierteren überzugehen, oder da die Keime, je früher versprengt, desto mehr multipotent sein müssen, so werden wir von den älteren Embryonalstadien auf die jüngeren zurückgreifen.

1. Nebennierenrinde im Genitalsystem.

Die Versprengungen von aussen her in das Genitalsystem spielen selbstverständlich mit fortschreitender embryonaler Entwicklung eine geringere Rolle. Von nennenswerter Bedeutung sind bei vorgeschrittener Differenzierung eigentlich nur die sogenannten akzessorischen Nebennieren; unter akzessorisch könnte man eine von Haus aus überzählige Anlage verstehen, während die Nebennieren im Lig. latum vom Hauptorgan abgesprengt sind, wie die Mehrzahl der Autoren annimmt. Marchand (137) hat die ersten Knötchen im Lig. latum entdeckt, man nennt sie deshalb auch Marchandsche Nebennieren (Pick [199], Aschoff [9]). Allerdings unterscheiden sich unsere Knötchen in keiner Weise von den übrigen seit Wallmanns (279 a) erster Entdeckung altbekannten Nebennierenknötchen, welche sich vom Hauptorgan aus längs des Plexus spermaticus erstrecken und später auch an den männlichen Geschlechtsorganen gefunden wurden. Marchands Verdienst wird dadurch nicht geschmälert. Sagen wir also Nebennierenknötchen oder besser versprengte Nebennierenrinde.

Nach Marchand wurden weiterhin solche Knötchen im Lig. latum und nahe dem Ovarium in einzelnen Fällen gefunden von Chiari (38), Dagonet (45), Michael (169), Rossa (223, 224) und drei Fälle von Ulrich (627). R. Meyer (158) fand die Knötchen bei Neugeborenen und älteren Kindern in 6 bzw. 8 Prozent, Aichel (2) dagegen behauptet, die Knötchen seien konstant im Lig. latum zu finden, eine Behauptung, welche von R. Meyer (149), Aschoff (9), Bayer (17) bestritten wird. — Aschoff meint, Aichel habe auch die Paraganglien mit eingerechnet; aber selbst dann dürfte Aichels Angabe noch zu hoch greifen, was sich durch Einrechnung makroskopischer Befunde erklären lässt. Andererseits sind in R. Meyers Statistik eine Reihe jüngerer Föten eingerechnet, bei welchen die Nebennierenrinde im Lig. latum schwer oder gar nicht erkennbar sein mag, so dass sich die Zahl der Fälle doch wesentlich erhöhen würde. Bayer gibt 12% an.

Die Herkunft der Nebennierenknötchen von dem Hauptorgan wurde bereits von Marchand durch die nahe Beziehung der Nebennieren zu den Venae spermaticae internae begründet; damals galt die Nebenniere

noch als Produkt der Venenwandung. Aber schon Marchand brachte die Knötchen im Lig. latum in Zusammenhang mit dem Descensus der Ovarien.

Diese Erklärung wurde von den späteren Autoren akzeptiert und als eine Versprengung von Orth (183) erklärt, bis Aichel die Knötchen für normale Organe ausgab und sie dem Suprarenalkörper der niederen Wirbeltiere gleichstellte, während der Intrarenalkörper der letzteren dem Suprarenalorgan der höheren Tiere analog sei. Er geht hierbei von der Voraussetzung aus, dass bei den niederen Wirbeltieren der Suprarenalkörper aus den Querkänälen der Urniere und dass der Intrarenalkörper aus den Urnierentrichtern entstehe. Da nun nach seinen Untersuchungen bei höheren Wirbeltieren die eigentlichen Nebennieren aus den Urnierentrichtern hervorgehen sollen, so schloss er aus der nahen Nachbarschaft der im Lig. latum vorkommenden Nebennierenknötchen zu dem Epoophoron und Paroophoron, dass bei der Rückbildung dieser Organe aus ihnen die Knötchen hervorgingen. Schon früher ist von Valentini, von Fusari und später von Giacomini diese Hypothese in anderen Formen ausgesprochen worden (s. Kohn 116a).

Swale Vincent (275) macht gegen Aichel geltend, dass an den Nebennieren der höheren Wirbeltiere das Mark dem paarigen Suprarenalkörper der Elasmobranchier entspreche, dagegen die Rinde gleichzustellen sei dem intrarenalen Körper der Elasmobranchier. Die beiden Arten von Nebennieren der niederen Tiere sind demnach vereint im Suprarenalkörper der höheren Tiere. Auch Wiesel (285, 286) schildert, wie die Mehrzahl der neueren Autoren, beim Schwein und Mensch die Entstehung der Nebennieren aus zwei verschiedenen Teilen, nämlich die der Rinde aus dem Cölomepithel und die des Markes aus den Paraganglien des Sympathikus, welche von aussen her in die Rinde gelangt. Ebenso urteilt Aschoff. — Die Entstehung des Markes aus dem Sympathikus kann heutigen Tages als völlig gesichert angesehen werden; bei den Embryonen von Mensch und Schwein kann man mit Leichtigkeit erkennen, wie die Paragangliensubstanz von der Nebennierenrinde umwachsen wird und allmählich in das Zentrum des Organes gelangt. Auch Wiesel kritisiert Aichels Arbeit ablehnend. Schon vorher hatte R. Meyer (140) einen Teil der von Aichel am Paroophoron beschriebenen Zellherde in ihrer Deutung als Nebenniere beanstandet und die Entstehung der Knötchen aus den Epoophoronkanälen für unbegründet erklärt. Schliesslich rekonstruierte Aschoff die nach Aichels Angaben im Paroophoron gefundenen Zellherde als Paraganglien. Nebenbei bemerkt, kann ich Aschoff völlig beistimmen, wenn dieser auch die von mir früher als ganglienähnliche Körper im Lig. latum bei Föten beschriebenen Funde als Paraganglien deutet.

Nach alledem ist Aichels Hypothese als unbegründet anzusehen und die Knötchen bedürfen also keiner Ausnahmestellung unter den übrigen in der Nähe der Nebenniere, zwischen den Strängen des Plexus renalis und solaris, in Rinde und Mark der eigentlichen Nebenniere eingebetteten Knötchen, an welchen Stellen Rockitansky (221) sie schon beobachtete. Diese Knötchen sind ausserordentlich häufig, Schmorl (243) fand sie in 92%; ebenso hat Beneke (19) die Knötchen sehr häufig in näherer und weiterer Umgebung der Nebennieren und wiederholt entlang der Venae spermaticae bis ins Lig. latum gesehen. Das gleiche hat Verf. bei Föten und Kindern erwiesen und keinen Unterschied zwischen den Knötchen im Lig. latum und den übrigen finden können.

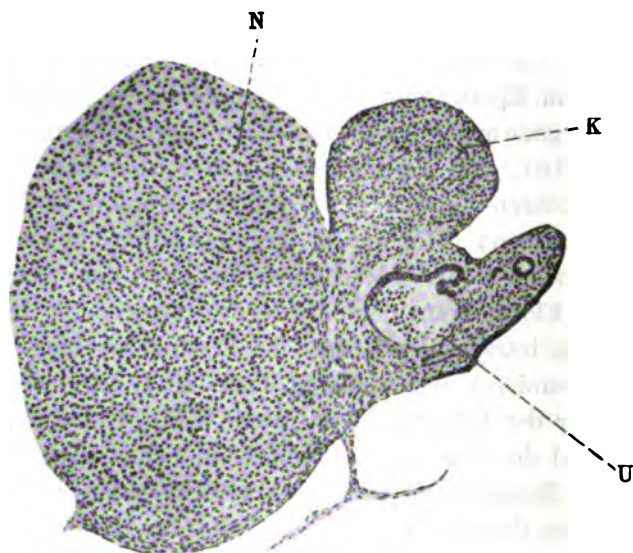


Fig. 20.

Aus einem Querschnitt durch einen Embryo (Mensch) von 17 mm. N = Nebenniere. K = Keimdrüse. U = Urniere (oberer Teil). (Sign. 252, 2. Schn. 13. Vergr. Leitz-Obj. 3. Ok. 4.)

Gegen die Möglichkeit einer Versprengung führt Aichel die Umkapselung der Nebenniere ins Feld und die Behauptung, der Descensus testiculorum erfolge erst, nachdem die Nebennieren bereits durch die von unten nachwachsenden Nieren vom Wolffschen Körper getrennt seien. — R. Meyer erwies bei Föten die Unrichtigkeit dieser Annahme. In der Tat kann man sich von dem freilich individuell in der Ausdehnung schwankenden Zusammenhang der Keimdrüsen und Urnieren mit den Nebennieren nicht selten überzeugen, auch bevor diese eine nennenswerte Kapsel besitzen (s. Fig. 20).

Es fehlt wie gesagt nicht an Autoren, welche die akzessorischen Nebennierenknötchen aus der ursprünglich weiter kaudal reichenden

Anlage erklären möchten; Kohns schönes Referat über das chromaffine Gewebe gibt näheren Aufschluss über diese Frage; neuerdings hat sich auch Poll (204) zu ähnlicher Ansicht bekannt. Freilich handelt es sich nur um die aus Cölomepithel entstehende Rindensubstanz, nicht wie bei Aichel auch um Mark. So interessant dieser Erklärungsversuch sein mag, so muss ich doch geltend machen, dass bei den Säugetieren, insbesondere aber beim Menschen, zwischen der Anlage der Keimdrüsen und der Nebennieren (Hauptorgan) gar kein Raum übrig ist für mehrfache Anlagen. In dieser Beziehung ist unsere Abbildung Fig. 20 von besonderem Interesse; sie zeigt, dass auch noch später bei deutlicher Entwicklung Keimdrüse und Nebenniere in unmittelbarer Nachbarschaft liegen können. Es müssten demnach etwaige Mehrfachanlagen der Nebennierenrinde unmittelbar aneinander liegen und auch dann könnte man es eine Versprengung nennen, wenn diese unmittelbar zusammengehörigen Teile sich voneinander trennten und der Keimdrüse anhafteten. — Die ganze Anlage der Nebennierenrinde ist so locker gefügt, dass man schliesslich nicht umhin könnte, auch die Versprengungen in die Niere und Leber als phylogenetisch begründet anzusehen. Besser tut man jedenfalls, sie für pathologisch anzusehen. — Gegenüber Aichel halten wir die Versprengung von kleinen Teilen der Rinde für sehr leicht möglich und zwar einerseits zwischen Niere und Nebenniere und andererseits auf dem ganzen Wege zwischen Nebenniere und Keimdrüsen. Den ausserordentlich lockeren Bau der Rindensubstanz, welcher die Häufigkeit dieser Versprengung erklärt, erkennt man auch aus der Versprengung von Rindenknötchen an und in der Nebenniere selbst; sie kommt hier wahrscheinlich zustande bei der Einverleibung der Marksubstanz (Wiesel, Bertram [21]). Eine „Propulsion“ der Knötchen im späteren Leben (Dagonet) anzunehmen, liegt kein Grund vor, zumal man sich durch Propulsion keinerlei Versprengung auf einige Entfernung vom Hauptorgan vorstellen kann. Der bei kleinen Embryonen äusserst lockere Bau der Nebennierenrinde, welcher die Einverleibung des Marks ermöglicht, die Zerklüftung während dieser Einverleibung, die Segmentation durch Bindegewebe (Dagonet, Wiesel) und die entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen der Nebennieren zu den benachbarten Organen, insbesondere den Keimdrüsen, dies alles erklärt völlig die ausserordentliche Neigung zu Versprengungen. Ob auch im späteren Leben noch Abtrennungen vom Hauptorgan vorkommen, wie Dagonet, Stecksén (254) annehmen, ist unwahrscheinlich; jedenfalls könnten sie nur in nächster Nähe der Nebennieren liegen (Orth). Übrigens sind auch die Befunde bei Neugeborenen ebenso häufig wie bei Erwachsenen (Bertram). — Zu erwähnen wäre noch, dass Epithelknötchen unter der Serosa der Tuben von Rossa (224) als

versprengte Nebennierenknötchen im Zustande regressiver Metamorphose und von Pick (199) als neu entstandenes jugendliches Nebennierengewebe gedeutet werden. Gleichzeitig und übereinstimmend erklärten jedoch Aschoff (9) und R. Meyer (160) diese Zellherde für Serosa-epithelien; auch die Beziehung der Tubenserosa zum Nebennierenblastem mangelt in der Entwicklung völlig.

Gestalt und Grösse der gesprengten Nebennierenknötchen sind nebenbei bemerkt sehr wechselnd, von mikroskopischer Grösse bis zu über Zehnpfennigstück gross (Orth). Im Lig. lat. sind sie meist nur 2 bis 5 mm im Durchmesser. Die Gestalt meist flach, diskusartig, seltener kugelig.

Über den Bau herrschen hauptsächlich Meinungsverschiedenheiten bezüglich der gelegentlichen Beteiligung der Marksubstanz, welche Orth, Klebs (106a), Ricker (214), und insbesondere für die Knötchen im Lig. lat. Rossa, R. Meyer und Aichel angeben. Pick machte darauf aufmerksam, dass keine chromaffine Substanz in den Knötchen nachgewiesen sei und Aschoff nimmt an, dass in allen beschriebenen Fällen von Marksubstanz in den Knötchen Veränderungen der zentralen Schichten durch Blutstauung oder kadaveröse Erweichung zu erklären seien. Die Blutstauung trifft für einige Fälle des Verf. zu, die kadaveröse Erweichung jedoch nicht. Der Übergang einer deutlich balkenförmigen Anordnung der Rinde auf eine netzförmige Anordnung grösserer auch vielgestaltiger Zellen der zentralen Partien lässt sich nicht bestreiten, jedoch beweist es, darin muss man Aschoff beistimmen, keineswegs die Richtigkeit der Diagnose auf Marksubstanz, so lange nicht die chromaffine Substanz erwiesen ist.

Die Möglichkeit einer gleichzeitigen Versprengung von Mark und Rinde mit den Keimdrüsen oder dem Lig. latum ist nun aber nach dem normalen Entwicklungsgange dieser Organe überhaupt ausgeschlossen, da bei menschlichen Embryonen der Descensus viel früher beginnt, als die Sympathikuszellen in die Nebennieren gelangen; und zwar werden die Paraganglien bei Föten von ca. 2,8 mm erst deutlich an der medialen Seite der Nebennieren, während die Keimdrüsen bzw. die Ligamenta lata an der lateralen Seite der Nebennieren inserieren, wie Verf. bei Föten von ca. 18 mm wiederholt fand.

Im gewöhnlichen könnte also nur in späterer Zeit während der Einverleibung der Sympathikuszellen in die Nebennieren eine gemeinsame Absprengung in die Nähe des Hauptorgans gedacht werden und eventuell bei verspätetem Descensus der Keimdrüsen auch an entferntere Stellen; das ist aber bisher nur Hypothese. Aus Aschoffs Befunden von chromaffiner Substanz in direktester Nähe von gesprengter Nebennierenrinde im Genitalgebiet könnte man zwar schliessen mögen, dass

hier auch eine Markversprengung vorläge, zumal die chromaffinen Körperchen nach Aschoff nicht regelmässig vorkommen an den betreffenden Stellen, was ich bestätigen kann. Aschoff selbst erklärt das jedoch mit Recht als Variationen in der Ausbildung des Sympathikus und wenn er seine Paraganglien dem Nebennierenmark homolog nennt, so darf man das nur auf ihre gemeinsame Herkunft aus dem Sympathikus beziehen, während gerade die Nichtvereinigung der Nebennierenrinde im Genitalgebiet mit den dicht benachbarten Paraganglien auf eine physiologische Verschiedenheit der letzteren vom Nebennierenmark hinzuweisen scheint.

Jedenfalls ist aber Aschoffs chromaffine Substanz im Lig. latum nicht gleichzeitig mit der Rinde versprengtes Nebennierenmark, sondern es handelt sich, wie Aschoff selbst annimmt, um autochthone, also mehr kaudal entstandene Paraganglien von wahrscheinlich differenten physiologischem Charakter. — Vorläufig kennen wir versprengte Nebennieren im Genitalgebiet nur aus Rindensubstanz bestehend.

Die Bedeutung dieser Nebennierenknötchen besteht einmal darin, dass sie, möglicherweise begünstigt durch den lockeren Bau der Nebennierenrindenanlage, welcher phylogenetisch in der früheren Mehrfachbildung dieses Organes begründet sein mag, als die häufigst bekannte Art von Versprengung, man kann fast sagen, physiologisches Bürgerrecht haben, obgleich die Versprengung an sich unter allen Umständen etwas Unvorhergesehenes, Unzweckmässiges, mit einem Wort etwas Pathologisches ist. — Hier wären wir also im Grenzgebiet des Atavismus und der Versprengung angelangt.

Über das Durchschnittsschicksal der Nebennierenknötchen im Lig. latum ist bei Erwachsenen wenig bekannt; man könnte fast glauben, dass sie gegenüber den Knötchen an der hinteren Bauchwand und an den Nieren bei Erwachsenen sehr selten erhalten bleiben, da die Zahl der bekannten Fälle nur gering ist; Verf. hat jedoch bei mikroskopischer Untersuchung von Verwachsungen an den Adnexen zufällig zweimal kleine guterhaltene Nebennieren im Lig. latum gefunden, welche eher kleiner sind, als durchschnittlich bei Neugeborenen. Ebenso hat Verf. in zwei weiteren Fällen bei Erwachsenen makroskopisch solche Knötchen gefunden, welche ebenfalls auffällig klein sind im Vergleich zu denen bei Neugeborenen.

Wenn die Knötchen im Verhältnis mit dem übrigen Körper wüchsen, müssten sie jedenfalls sehr viel öfter in die Augen fallen; es scheint demnach, dass sie zum Teil atrophieren, degenerieren (ich sah schon bei Neugeborenen starke Rundzelleninfiltration in einem Knötchen), und dass sie zum anderen Teil jedenfalls nicht die gleiche Wachstumsenergie besitzen, wie normales, embryonales Gewebe. Da der Nährboden

im Plexus spermaticus und auch die freie Lage keine ungünstigen Lebensbedingungen genannt werden können, so muss man wohl in dem Fehlen nachbarlicher Beziehung zur Marksubstanz den Grund für die geringe Entwicklungsfähigkeit der Knötchen suchen.

Die Bedeutung für die Pathologie der betroffenen Organe liegt bekanntlich in der Möglichkeit einer Geschwulstbildung, wie sie Grawitz (77) beschrieben. Im Lig. latum sind solche Tumoren ebenfalls bekannt (Weiss [281], Peham [187], Pick [199] (?); es ist jedoch zu beachten, dass Verwechselungen mit Endotheliomen und Peritheliomen möglich sind (Literatur bei Borst). — v. Hansemann glaubt allerdings die Differentialdiagnose meist stellen zu können. — Auch mit Tumoren der Paraganglien (Wiesel, Aschoff) ist Verwechslung nicht auszuschliessen. Jedenfalls würde der Nachweis chromaffiner Substanz (Pick) in solchen Tumoren nicht für, sondern im Gegenteil gegen ihre Herkunft aus versprengter Nebennierenrinde sprechen. — Für Ovarialtumoren kommt ausserdem noch die Differentialdiagnose mit Luteinzellentumoren in Anschlag, deren Zellen, wie ich aus einem eigenen Falle weiss, denen der Nebennierentumoren sehr ähnlich sind, aber im ganzen mehr diffuse Anordnung haben. So sicher also einerseits die Tumorenbildung aus diesen versprengten Keimen nachgewiesen scheint, so wenig lassen sich andererseits heute bestimmte diagnostische Kriterien aufzählen. Jedenfalls ist im Verhältnis zur Häufigkeit dieser fast physiologisch vorkommenden Gewebsversprengung die Tumorbildung aus den Knötchen der Nebennierenrinde sehr selten. — Andere Störungen scheinen die Knötchen nicht zu machen; beim männlichen Fötus sah ich eine Kompression von Ductuli efferentes der Epididymis durch Nebennierenrinde; die freiere Lage beim weiblichen Geschlecht lässt Ähnliches nicht befürchten.

Nachtrag.

Marchetti (141a) beschreibt neuestens embryonale Nebenniereneinschlüsse im Parenchym des Ovarium. Die Abbildungen (2 und 3) lassen nur Epithel erkennen; es ist weder von Bindegewebe noch von Gefässen in den Zellknoten die Rede, so dass die Deutung höchst zweifelhaft ist.

Als Beweis für die Ansicht, dass die Knötchen durch den Descensus versprengt werden, kann Rieländers (216a) grosse Untersuchungsreihe aus letzter Zeit noch angeführt werden, welcher die akzessorischen Knötchen nur bei menschlichen Föten und Kindern, nicht aber bei anderen Tieren fand.

2. Hornhaltige Epithelcysten und Knötchen im Lig. latum, Nebenhoden und Samenstrang.

Zu den nicht seltenen Befunden von extragenitaler Gewebsversprengung rechnet man neuerdings Epithel-Hornperlen und Cysten im Genitalgebiet beider Geschlechter. Man könnte nun daran denken, dass es sich nicht um Versprengungen handelt, sondern um Dysplasie oder Metaplasie; das erstere scheint nach der typischen Lokalisation ausgeschlossen. Die Metamorphose von Epithelien der Urniere bei ihrem Schwunde ist jedoch nicht nur diskutabel, sondern nicht einmal unwahrscheinlich. Gegen eine derartige Degenerationsmetamorphose liesse sich der Befund einer solchen Epithelhorncyste an der Epididymis einwenden, weil diese nicht degeneriert. Auch gehen diese Epithelnester nicht immer zugrunde; Ribbert fand sie bei einer Erwachsenen. — Ich selbst bin zwar von der Versprengungshypothese gänzlich zurückgekommen, immerhin ist diese zur Zeit noch diskutabel, so dass man als Anhänger an eine Ektodermversprengung denken müsste. Wenn wir die Befunde von diesem Standpunkte aus betrachten, so würde es sich ähnlich wie bei den akzessorischen Nebennieren um Organteile oder richtiger Teilorgane handeln. Man würde dann ebenso wie die Unvollkommenheit der Nebennierenknötchen durch isolierte Versprengung der Rindensubstanz, so bei den Ektoderminseln den abortiven Charakter durch die fehlende Beteiligung des subektodermalen Bindegewebes erklären.

Der erste Befund stammt von Marchand (139), ein zweiter von Switalski (258), beide im Lig. latum von Neugeborenen; sodann wurden von R. Meyer (162) fünf Fälle bei weiblichen und zwei Fälle bei männlichen Föten bzw. Neugeborenen nachgewiesen. Es handelt sich in diesen Fällen um kleine bindegewebig umkapselte Cysten und Epithelknötchen unter dem Vorderblatte des Lig. latum nahe dem Plexus spermaticus bzw. am Samenstrang und Nebenhoden, stets in engster Nachbarschaft zu Resten oder Derivaten des Wolffschen Körpers und Ganges. Die Cysten und Knötchen haben die Zusammensetzung der Epidermis, jedoch nur unvollkommen und zeigen meist erhebliche Zeichen der Degeneration. Sie sind makroskopisch sichtbar; mikroskopisch ist die Diagnose nicht zu verfehlen. Das Stratum corneum und Stratum granulosum sind am wichtigsten; die anderen Schichten sind weniger deutlich. Die Hornsubstanz gibt die charakteristischen Reaktionen mit Acidum osmicum etc.

Ob auch in Ausnahmefällen subkutanes Bindegewebe die Ektoderminseln umgibt (R. Meyer), ist sehr zweifelhaft; jedenfalls ist noch kein derartiger Fall bekannt, ebenso fehlt es auch an den normalen Attributen der Haut, den Haaren und Drüsen. — Wenn wir demnach die

Cystchen oder Knötchen mit den genannten Autoren als Ektoderminseln bezeichnen wollten, so müssten wir ihrer Lagerung an Wolffschem Körper und Gang entsprechend die Herkunft der Inseln aus der Zeit des Zusammenhanges dieser Organe mit dem Ektoderm datieren. Die Ektodermzellen können sowohl bei der Lösung des Wolffschen Ganges, als durch direktes Eindringen in das Urnierenblastem versprengt werden (R. Meyer). Wenn letzteres ein aktives Eindringen voraussetzt, so ist es mit Misstrauen anzusehen; dagegen wäre eine Abtrennung einzelner Ektodermzellen, besonders einzelner unter der Oberfläche hervorragender Zellen, deren Verband also an sich locker ist, wohl denkbar. Bei der innigen Nachbarschaft der Urniere und des Wolffschen Ganges zum Ektoderm wäre ein Haftenbleiben bei der Ablösung der Organe voneinander durch Mesenchymzellen leicht zu ermöglichen. Sehr auffallend zu ungunsten der Versprengungshypothese ist das Vorkommen der Cysten und Knötchen ausschliesslich im Bereich der Urniere, während unterhalb dieser am distalen Abschnitt des Urnierenganges Ähnliches nie gefunden wurde. — R. Meyer schliesst aus den frühzeitigen Degenerationszeichen und dem Fehlen der Hautdrüsen und Haare auf einen primären Mangel an Lebensenergie der versprengten Ektodermzellen, es wäre jedoch wohl möglich, dass die Lebensfähigkeit auch durch den neuen Boden bedingt ist. Den Mangel an Haaren und Drüsen erklärt man als Anhänger der Versprengungshypothese vielleicht besser aus dem Fehlen des subkutanen Bindegewebes, des Koriums, zu dessen Ersatz nicht jedes Bindegewebe, vielleicht kein zweites geeignet sein dürfte. (?)

Eine besondere Bedeutung für die Pathologie der Organe scheinen diese Epithelinseln nicht zu haben; höchstens könnten einfache Cysten daraus entstehen. Die geringe Proliferationsfähigkeit geht auch aus einem neuerdings von Ribbert im Lig. latum einer Erwachsenen gefundenen Falle hervor, welcher sich in keiner Weise von den übrigen zu unterscheiden scheint.

Die Fähigkeit, Teratome zu bilden, wie Martin (142), Peters (189), Switalski (258), Bandler (14, 15) glaubten, ist ausgeschlossen, da das Ektoderm der Leistengegend keine Totipotenz in der fraglichen Zeit besitzen kann (Bonnet [28]) und da die Hornepithelcysten im Lig. latum häufig, im Ovarium jedoch überhaupt nicht beobachtet sind, was aus der dem Ektoderm abgekehrten Lagerung der Keimdrüsen an des Wolffschen Körpers medialer Seite zu verstehen wäre (R. Meyer [162]).

Unsere Hornepithelinseln haben demnach mehr theoretisches Interesse als praktisches, in erster Linie als angebliche Beweisstücke für die Möglichkeit, dass mit dem Urnierengang isolierte Ektodermkeime versprengt werden.

Gegenüber dieser Hypothese darf man keinesfalls ausser acht lassen, dass es sich nur um Degenerationsmetamorphosen des Wolffschen Körpers handelt. Wenn auch am Nebenhoden gleiche Hornepithelcysten gefunden wurden, so ist das schliesslich, da auch hier ein Teil des sexuellen Urnierenteiles zugrunde geht, erklärlich. — Für diese Entstehungsart sprechen die von R. Meyer betonten Degenerationszeichen; gegen Ektoderm der abortive Charakter und die fehlenden Drüsen und Haare, sowie das Fehlen der Hornepithelinseln im Bereich des distalen Urnierenganges unterhalb der Urniere. Die Zugehörigkeit dieser Hornepithelien zu den Versprengungen ist demnach sehr in Frage gestellt. Verf. selbst ist neuerdings weit mehr geneigt, die Degenerationsmetamorphose anzunehmen, und verweist auf eine früher von ihm (154) gegebene Abbildung eines degenerierenden Paroophoron (Fig. 32), in welchem ein konzentrisch geschichteter Zellhaufen (mit C bezeichnet) sehr wohl die Vorstufe eines Hornepithelknötchens sein kann; nicht weit davon fand sich eine solche hornhaltige Epithelcyste. Man vergleiche auch bei der Besprechung der Mischgeschwülste die Hornepithelbildung. Wenngleich Verf. seine frühere Auffassung hiermit fallen lässt, glaubte er doch der bisher geltenden Versprengungshypothese hier Raum geben zu müssen.

Nicht unerwähnt möge bleiben, dass auch in fötalen Cystennieren verhornte Epithelinseln und Plattenepithelcysten beobachtet wurden (Ruckert [227 a]). Die Verwandtschaft der Urnieren- und Nierenepithelien gibt uns allen Anlass eine gleichartige Metamorphose anzunehmen.

3. Einfache mesodermale Versprengung, Lipom, Chondrom, Osteom, Rhabdomyom.

Wir kennen eine Reihe von Tumoren des Genitalsystems, welche durch ihren Gehalt an fremden Gewebsteilen die Versprengungshypothese geradezu herausfordern, trotzdem wir für einen Teil davon noch nicht eine genügende Grundlage in entsprechenden Befunden bei Föten aufzuweisen haben. Während wir heutzutage bei komplizierteren Tumoren die Hypothese der Metaplasie kaum noch erwähnen, weil man einzelne Gewebe, wie z. B. die quergestreifte Muskulatur noch nie aus anderen Geweben sicher hat hervorgehen sehen und weil die Metaplasie eines Gewebes in eine Reihe von mehreren verschiedenen Geweben gar zu unwahrscheinlich ist, so besitzen wir doch eine Reihe von Tumoren, deren Entwicklung aus versprengten oder metaplasiierten Geweben auch heute noch Gegenstand lebhafter Diskussion ist.

Im Gebiet der weiblichen Genitalien freilich ist ihre Zahl gering, hier begegnen wir in dem Streite der Meinungen hauptsächlich den

Lipomen, Chondromen, Osteomen und fälschlich sogenannten Rhabdomyomen, in denen die quergestreifte Muskulatur nicht den Tumor selbst, sondern nur eine Beimengung bildet. Auch die anderen fremden Gewebe sind nicht stets überwiegend an der Tumorbildung beteiligt, aber sie stehen doch nicht selten im Vordergrund; allen diesen Geweben wird von den meisten Autoren an und für sich die metaplastische Herkunft nicht bestritten, andererseits gibt es Autoren in genügender Anzahl, welche ohne prinzipielle Gegner der Metaplasielehre zu sein, dennoch vorziehen, gewisse Tumoren durch Gewebsversprengungen zu erklären. Daraus entsteht für uns die Aufgabe, diese Tumorenarten einzeln zu betrachten, um zu entscheiden, ob Metaplasie (Gewebsergänzung im Sinne Ribberts) oder ob Gewebsversprengung vorliegt. Da nun die genannten Gewebsarten auch in den Mischgeschwülsten vorkommen, so kann man sich die Frage vorlegen, ob unsere einfacheren Tumoren nicht etwa mit jenen mehr oder weniger verwandt sind; mehr verwandt, wenn die versprengten Keime zwar gleich waren aber nur zu teilweiser Entwicklung kamen und weniger verwandt, wenn die versprengten Keime in ihren Fähigkeiten zwar ungleich waren, aber doch aus gleichem entwicklungsstörenden Anlass von gleichem Mutterboden stammen. Auch hierin müssen die einzelnen Tumoren zu Rate gezogen werden.

Lipome.

Wir finden Lipome, abgesehen von den Stellen, welche normalerweise Fett enthalten, im Uterus und zwar vereinzelt in der Cervix, meist im Corpus uteri. Von 11 Lipomen und Lipomyomen des Uterus, welche Seydel (249) zusammenstellt, betreffen acht das Korpus, davon fünf den Fundus und die Tubenecken, nur drei die Cervix. — v. Franqué (64), Chiari (37), v. Jacobson, Brünings (33) sind der Ansicht, dass es sich um Metaplasie handeln müsse, während Merkel (144), Knox (114), Seydel die embryonale Gewebsversprengung zu Hilfe nehmen. Seydel will die Fettmetamorphose nur für Bindegewebe bestimmter Herkunft und bestimmter Körperregion gelten lassen und gibt zwei Möglichkeiten der Versprengung von Fettgewebskeimen in den Uterus an. — Der Müllersche Gang, meint Seydel, könne bei seiner ersten Bildung durch trichterförmige Einstülpung in die Wolffsche Leiste Mesenchymkeime vor sich hertreiben und herunterschleppen; die subperitoneale Schicht enthalte Mesenchym, welches Binde-, Muskel- und Fettgewebe bilde, so dass hierdurch die verschiedene Zusammensetzung der aus den verschleppten Mesenchymkeimen entstehenden Geschwülste zu erklären sei. Der Müllersche Gang verläuft zwar zwischen Cölom-epithel und Wolffschem Gang, auch ist selbst später normalerweise

am Orificium abdominale tubae kein Fett nachweisbar¹⁾, aber auch wenn die Möglichkeit einer Berührung des Müllerschen Ganges mit Fettkeimen erwiesen wäre, so würden dem Transport dieser durch ersteren die prinzipiellen Bedenken entgegenstehen, welche wir in der Einleitung, siehe S. 586, aufwarfen. Der gleiche Einwand gilt der zweiten Hypothese Seydels, wonach die Gefässe ausnahmsweise Fettkeime in den Uterus transportieren sollen. — Auch hier ist, wie beim Wachstum des Müllerschen Ganges einzuwenden, dass die Gefässe in der Richtung des geringsten Widerstandes wachsen und nicht fremde Keime vor sich herschieben. Sollten sich indes Fettzellen jemals an den Gefässen tiefer als normal im Uterus finden, so würde man eher an eine lipomatöse Neubildung vom Parametrium her oder an postfötale Metaplasie zu denken haben.

So lange jedoch der Ausgangspunkt lipomatöser Neubildungen nicht auf einen Zusammenhang mit den Gefässen hinweist, kann man denselben ausser Betracht lassen, zumal diese Hypothese nicht der Lokalisation der Lipome im Corpus und Fundus uteri besonders Rechnung trägt.

Wenn nun diese Lokalisation auf eine angeborene Grundlage deutet, so müssen wir annehmen, dass die Keimversprengung von den den Mischgeschwülsten des Genitaltrakts zugrunde liegenden Keimen verschieden sein wird, weil diese Tumoren gerade entgegengesetzt den Lipomen die Vagina und die Cervix uteri bevorzugen. Diese Vorliebe für den obersten Teil des Uterus könnte man vielleicht auch auf andere Weise deuten; man kann sich vorstellen, dass das Muskelbindegewebsblastem, welches den Uterus aufbauen soll, Fettkeime der seitlichen Körperwand, welche für das Parametrium bestimmt sind, einschliesst. Zu dieser Hypothese, welche in ihrer Verallgemeinerung auf andere Körperstellen bedenklich wäre, berechtigt die besondere Entwicklung des Corpus uteri. Bekanntlich liegen Müllerscher und Wolffscher Gang ursprünglich unmittelbar nebeneinander ohne jede trennende Schicht. Während nun im unteren Teil die beiden Kanäle späterhin noch nahe aneinander liegen bleiben, so dass besonders dicht in der Vagina, aber auch in der Cervix uteri ein gemeinsamer Muskelbindegewebsmantel, also die Wand der Cervix und Vagina beide Lumina einhüllt, so werden im Korpus die Kanäle weiter voneinander getrennt und zwar nicht nur durch das Muskelbinde-

¹⁾ Fett befindet sich in der Mesosalpinx natürlich ebenso wie im Parametrium individuell verschieden. An einer Tube bei einem Falle von Abdominalgravidität aus Dr. Lesses Klinik fand ich einen Fettwulst von ca. 2 cm Länge der freien Tubenkante am ampullären Ende aufgelagert. Hier handelt es sich also um eine Verlagerung von Fettgewebe, welche aber erst nach der Bildung des Müllerschen Epithels zustande gekommen anzusehen ist.

gewebe des Uterus, sondern auch durch das parametrane Fettgewebe. Diese Gewebsarten dringen zwischen den beiden epithelialen Kanälen ein, um sie zu trennen, wobei das Muskelbindegewebe mehr median, das Fettbindegewebe mehr lateral sich zu gruppieren hat. — Bei dieser Anordnung könnten gelegentlich Störungen vorkommen und zwar dort am ehesten, wo die breiteste Trennungsschicht ist und wo am meisten Fettgewebe zwischen Müllerschem und Wolffschem Kanal eingeschoben wird; diese Stelle betrifft aber den Fundus uteri mit seinen Tubenecken, wo in der Tat die Mehrzahl der Lipome bisher gefunden wurde.

Man muss in Betracht ziehen, dass die mesenchymalen Gewebe von vorn und hinten her die Trennung der Kanäle bewerkstelligen und sich zwischen beiden vereinigen müssen, wobei leicht eine Unordnung entstehen kann, so dass nicht nur Fettgewebe in den Uterus, sondern auch Muskelkeime in das Lig. latum versprengt werden könnten, welche für den Uterus bestimmt waren. Wenn aber die laterale Gruppierung des Fettbindegewebes auf einem späteren Nachschub von der lateralen Beckenwand her beruht, so müsste man schon einen Versprengungsmodus ähnlich dem genannten annehmen, welcher jedoch eine abnorm frühe Fettentwicklung einbegreift.

Wenn wir somit die auffällig häufige Lokalisation der Lipome im Fundus uteri durch Versprengung von Fettkeimen glauben erklären zu sollen, so können wir doch die Metaplasie des Bindegewebes in Fettgewebe vorläufig nicht ganz leugnen, obgleich sie aus der bisherigen Kasuistik der Uteruslipome nicht einwandsfrei erwiesen ist.

Osteome und Chondrome.

Auch mit den Chondromen und Osteomen geht es uns nicht anders, als mit den Lipomen; auch hier kommt die Metaplasie oder Substitution in Fibromyomen¹⁾ in Konkurrenz mit der embryonalen Versprengung. Jedoch haben wir bei den Osteomen anatomische Grundlagen für beides, da ein Knochenherd bereits im embryonalen Uterus nachgewiesen wurde

¹⁾ Metaplastische Knochenbildung in Uterusmyomen und Fibromen ist nebenbei bemerkt viel häufiger, als man nach der Kasuistik voraussetzen sollte. Ich halte die Bildung von schmalen Knochenspannen, welche sich zuweilen netzartig gruppieren in hyalin degenerierten Fibromen mit Verkalkung für gar nicht selten. Man findet sie manchmal erst mikroskopisch oder richtiger mikrotomisch. — In anderen Fällen wird ein Myom rings von einer dünnen Knochenschale fast wie von einer Eierschale umgeben; um stärker erweichte Partien bilden sich auch dicke Schalen, bis fingerdick. — Seltener scheinen die grösseren kompakten Knochenmassen im Inneren von Myomen zu sein; ich hatte kürzlich Gelegenheit, beim Kollegen Emanuel ein grosses knolliges Knochenkonvolut in einem grossen Fibrom zu sehen, welches Emanuel nach mikroskopischer Untersuchung für metaplastisch entstanden ansieht und demnächst zu beschreiben gedenkt.

und andererseits die bisher bekannten Osteome des Uterus meist sicher auf sekundärer Knochenablagerung in Fibromyomen beruhten. Auch ein Fall von Johnston (17), welchen der Autor für kongenitale Anlage sprechen lassen will, zeigte Kalzifikation von Muskel- und Bindegewebe, ist also nicht brauchbar. Bei den Enchondromen hingegen ist weder die Metaplasie sichergestellt, noch ein embryonaler Keim bisher bekannt geworden, doch ist die Annahme der letzteren durchaus statthaft, seitdem der Knochenherd im embryonalen Uterus bekannt ist. Ein von Seydel (248) beschriebenes Enchondrom des Uterus zwischen Korpus und Cervix polypös vorgewachsen mit embryonalem Bindegewebe durchflochten, aus welchem (?) sich Knorpel, zellreiches Bindegewebe und Züge von Spindelzellen herausdifferenzieren, rechtfertigt sehr wohl des Autors Ansicht, dass eine embryonale Keimversprengung dem Tumor zugrunde lag. Die Geschwulst scheint sich weder im Bau noch in der Lokalisation wesentlich von den Uterusmischgeschwülsten anderer Art zu unterscheiden.

Ferner liegt noch ein Osteochondromyom des Uterus vor, welches der Autor, Feuchtwanger (55), für metaplastisch, Lubarsch (132) dagegen wegen fehlender Verkalkung in der Umgegend für angeboren hält. Dieser Tumor liegt im Corpus uteri und zeichnet sich durch Gutartigkeit von den übrigen Mischgeschwülsten aus, mag aber dennoch zu ihnen überleiten.

Rhabdomyome.

Auch diese Art von Tumoren schlägt bereits in das Gebiet der Mischgeschwülste, ohne dass man unbedingt jeden Befund von querer Muskulatur auf eine mit den übrigen Mischgeschwülsten gleiche Stufe stellen müsste. Nicht als ob hier eine Metaplasie erwiesen wäre, sondern nur die Art der Versprengung kann eventuell in Einzelfällen abweichen. Für die Rhabdomyome ist nach Wilms (290a) Ansicht die Metaplasie aus Geweben mesenchymaler Herkunft auszuschliessen, da die quergestreifte Muskulatur nur aus dem Myotom gebildet werde. Ob diese These sich bewähren wird, hängt lediglich von der fortschreitenden Erkenntnis der Entwicklungsgeschichte ab. Die Entstehung der quergestreiften Muskulatur in der ventralen Leibeswand und in den Extremitäten ist bisher bei den Säugetieren nicht genügend aufgeklärt; nur die dorsale Muskulatur wird mit Sicherheit aus dem Myotom der Urwirbel bezogen. Jedenfalls wird der Haupteinwand gegen eine nahe Verwandtschaft zwischen quergestreifter und glatter Muskelfaser hinfallig, wenn es sich bewahrheitet, dass die quergestreifte Muskelfaser nicht, wie man bisher annahm, aus einzelnen Scheiben zusammengesetzt ist, sondern ein spiralig gedrehtes Band darstellt. Es würde dann

Koellikers Ansicht von der prinzipiellen Gleichheit der beiden Elemente zu Recht bestehen.

Immerhin ist von hier bis zur pathologischen Metaplasie glatter in quergestreifte Muskulatur noch ein grosser Schritt, welcher bis heute noch in keinem Falle einwandsfrei unternommen worden ist. Das Für und Wider der Autoren in dieser Frage hat Borst (31) in seiner Besprechung der Rhabdomyome zusammengestellt; wir erwägen die Frage nur, insoweit sie das Urogenitalsystem angeht.

Gegenüber v. Franqué (63), welcher in einem Uterustumor den Beweis der Metaplasie erbracht zu haben glaubt, wendet Seydel (240) mit Recht ein, dass die Differenzierung der quergestreiften Muskulatur in der Ventralregion und den Extremitäten von kleinen runden, später spindeligen Zellen ausgeht, so dass die jüngsten Stadien beider Muskelarten einander sehr ähnlich seien. Wenn nun beide nebeneinander sich in einer Geschwulst entwickeln, so könnte eine Metaplasie leicht vorgetäuscht werden. Ebenso haben die bekannten Fälle von Girode (74a) und Nehr Korn (177) wenig Anklang finden können als Beweise für die Metaplasie; in beiden Fällen fanden sich Herde quergestreifter Muskelfasern im puerperalen Uterus ohne Geschwulstbildung¹⁾. Lubarsch (135), Borst (31) sind Gegner, Marchand (136) jedoch ein Befürworter der Annahme Nehr Korn's, obgleich dieser selbst die Metaplasie nicht für sicher erwiesen hält; Nehr Korn beschreibt sogar runde Zellen im interstitiellen Bindegewebe als die primitiven Vorstufen der queren Muskelfasern, so dass auch hier die Herkunft aus embryonalen Zellen wahrscheinlicher ist.

Marchand führt phylogenetische Beweise dafür an, dass glatte Muskulatur durch quergestreifte ersetzt werden kann (Magendarmkanal gewisser Tiere). Diese Tatsachen sind gewiss sehr wichtig, jedoch als Zeugen für die pathologische Metaplasie sind sie nicht einwandsfrei; man bedenke nur, dass auf diesem Wege der Vergleichung von Gewebsumwandlungen kein Einhalt möglich ist bis zum Urprotoplasma rückwärts. In der Ontogenie sind zweifellos, wie oben schon erwähnt, den Geweben Schranken der Umwandlungsfähigkeit gezogen, so dass die Gefahr aus dem früheren Extrem der strengsten Spezifität der Gewebe in das Extrem der Universalität zu verfallen, unter allen Umständen vermieden werden muss.

Busse (36a u. 36b) geht von allen Autoren am weitesten, wenn

¹⁾ Im graviden und puerperalen Uterus könnte übrigens eine Herkunft der queren aus den glatten Muskelfasern besonders leicht vorgetäuscht werden, da man in der Gravidität nicht selten die glatten Muskelfasern stark vergrössert, insbesondere verbreitert und zuweilen sogar eine Längsauffaserung findet. Es handelt sich hierbei um chronische Metritiden.

er die Metaplasie von glatter in quergestreifte Muskulatur für sicher erwiesen hält. Beweisend ist ihm erstens die Form und Grösse der Spindelzellen, aus welchen sich die queren Muskelfasern entwickeln sollen; in der normalen Entwicklung seien die einzelnen Elemente ausserordentlich ähnlich, in den Tumoren dagegen sehr wechselnd. Zweitens decke sich die Anordnung der quergestreiften Muskelfasern vollkommen mit der der glatten Muskulatur, was sonst bei somatischer Muskulatur nicht vorkomme. Hieraus leitet Busse seine Einwände gegen die Versprengungshypothesen her. — Es kann meines Erachtens gar nicht streng genug vermieden werden, zwischen normaler Entwicklung beim Embryo und pathologischem Wachstum, insbesondere proliferierender Gewebe Vergleiche anzustellen. Nehmen wir jedoch als einzig möglichen Vergleich die Rhabdomyome, welche zweifellos aus quergestreifter Muskulatur selbst hervorgehen, so stellt sich heraus, dass auch hier die Form und Grösse der einzelnen Elemente ebenso variiert, und die Anordnung ausdrücklich als der der glatten Muskulatur sehr ähnlich geschildert wird (vergl. die Geschwulstlehren von Borst und von Ribbert). Somit ist Busses Beweisführung nicht gelungen.

Gegen v. Franqués Einwand, dass die embryonalen Keime im Uterus nicht Jahrzehnte lang ruhig liegen bleiben könnten, führt Kolisko (117) und ebenso Peham (186) als Analogon die Naevi, die branchiogenen Cysten, laryngeale Strumen und die bekannten Tumoren aus versprengter Nebennierenrinde ins Feld.

Man muss hier zweierlei unterscheiden, erstens das Liegenbleiben der Keime im indifferenten Zustand und zweitens die Tumorbildung. — Gegen v. Franqué (63) und Gebhard (73), welcher letzterer sich ähnlich äusserte, kann man wohl sagen, dass eine Tumorbildung aus den versprengten Keimen zu jeder Zeit resultieren kann, aber der Vergleich mit den hochdifferenzierten Gewebskeimen (Struma, Nebenniere) trifft nicht zu, wenn man v. Franqués und Gebhards Äusserungen dahin auffasst oder umwandelt, dass das Verbleiben der versprengten Keime auf dem ursprünglichen indifferenten Zustande während vieler Jahre unwahrscheinlich sei.

In der Tat ist es nicht leicht, sich vorzustellen, dass die Keime so lange Zeit gänzlich indifferent bleiben sollen, aber die Metaplasie stellt keine geringeren Ansprüche an unser Vorstellungsvermögen; denn darin muss man Ribbert beipflichten, dass bei der Annahme einer Metaplasie die Anlage zu der neuen Zellart bereits in der alten latent gesteckt haben muss. Wenn wir nun annehmen sollen, dass diese Anlage, sagen wir 50 Jahre, latent in der Zelle war, bis sie durch einen Reiz unter Verdrängung der alten Zellqualitäten zum Leben erweckt wurde, so ist die Annahme einer 50jährigen Latenz indifferenter Zellen

nicht merkwürdiger, als die Annahme einer ebensolangen Latenz indifferenter Zellqualitäten.

Verf. selbst hält übrigens die absolute Indifferenz der versprengten Zellen für unmöglich, glaubt jedoch, auf Befunde gestützt, dass eine gehemmte Differenzierung der versprengten Keime eine Folge ihrer Verlagerung ist, wie denn auch durch die Teratoide bei Erwachsenen mit ihren embryonalen Gewebsarten eine solche Hemmung sehr wahrscheinlich machen.

Die Mehrzahl der Autoren hält die Rhabdomyome für „embryonale Kombinationstumoren“ (Borst).

Nun gibt es aber noch eine Möglichkeit der Inkorporation von queren Muskelfasern in den Uterus, welche sich von dem für die Mischgeschwülste anzunehmenden Versprengungsmodus erheblich unterscheidet. Der *Musc. cremaster internus* zieht nämlich beim Weibe am *Lig. rotundum* entlang und zwar gelegentlich bis dicht an den Uterus heran, ein Beweis für die ursprüngliche Nachbarschaft des Uterushornes zur Leistengegend, welche wir oben erörterten. Ein Übergreifen der queren Muskelfasern auf den Uterus ist insbesondere bei Tumorenbildung, welche die Insertionsstelle des *Lig. rotundum* einbegreifen, jedenfalls nicht ausgeschlossen (R. Meyer [146]). Derartige Übergriffe gehören nun freilich nicht in das Gebiet der embryonalen Versprengungen; es soll dies aber nicht unerwähnt bleiben, damit man bei Befunden von quergestreifter Muskulatur im Uterus oder in Tumoren des Uterus den Übergriff des *Musculus cremaster* ausschliesst, ehe man andere Deutungen versucht.

Abgesehen von dieser Möglichkeit verbleiben uns also die noch nicht bewiesene, aber auch noch nicht völlig widerlegte Hypothese der Metaplasie und die einer frühembryonalen Versprengung. — Da nun sowohl in den Mischgeschwülsten, wie wir sehen werden, als auch in den bereits gefundenen embryonal versprengten Keimgeweben quere Muskulatur vorkommt, so haben wir die Berechtigung, anzunehmen, dass diese letztere, auch wenn sie ohne die übrigen fremden Gewebe im Uterus vorkommt, auf embryonaler Keimversprengung basieren kann, sei es nun, dass sie allein versprengt wurde, oder dass sie allein sich auffällig vermehrte, während das übrige Keimgewebe nicht gefunden wurde, weil es nicht besonders stark gewuchert oder weil es zerstreut war. Wenn man das eben gesagte auch auf die übrigen Befunde von fremdartigen Einzelgeweben anwendet, so hätten wir also zwischen den bisher genannten Tumoren und den komplizierten Mischgeschwülsten keine prinzipiellen Unterschiede in der Anlage, als vielmehr in dem späteren Schicksal zu suchen, mit alleiniger Ausnahme der Lipome, die, falls kongenital angelegt, vielleicht eine besondere Stellung, wie oben gezeigt, einnehmen.

Es bleibt also die Frage übrig, ob auch Einzelkeime, also nicht nur gemischte Keime in den Uterovaginalkanal versprengt werden; dies muss man wohl voraussetzen, da bereits Knochen im fötalen Uterus gefunden wurden und da die übrigen Gewebe dem Uterus jedenfalls benachbarter sind, als gerade Knochenkeime.

4. Die embryonale Grundlage der mesodermalen Mischgeschwülste.

Auch im Ovarium sind Geschwülste beobachtet, welche hauptsächlich einzelne Gewebe zur Schau tragen, wie quergestreifte Muskulatur (Virchow [276], Vignard [274]), Knorpel (Schröder [246], Reiss [212], Kiwisch [104], Jung [79a]); seitdem jedoch auch ausschliesslich Struma in Ovarialtumoren, oder ein einzelner Zahn (Saxer [236]), eine Knorpelinsel (Halbau [78]), eine Cholesteatomperle (Verf.) in normalen Ovarien gefunden sind, tun wir jedenfalls besser, die teratomatöse Anlage aller fremden Gewebe im Ovarium für wahrscheinlicher zu halten, als eine Metaplasie ohne sehr triftige Beweisgründe anzunehmen. — Diese teratomatöse Anlage unterscheidet sich jedoch, wie die Mehrzahl der Ovarialtumoren beweist, dermassen von den uterovaginalen Mischgeschwülsten, dass wir beide gesondert besprechen müssen. — Wir werden, um Weitläufigkeiten zu meiden, die Mischgeschwülste der Ovarien Teratome und Teratoide nennen und werden unter Mischgeschwülsten im folgenden nur die durch Wilms (290) Arbeit in den Vordergrund des Interesses gerückten „mesodermalen Mischgeschwülste“ des Urogenitalsystems verstehen, deren embryonal versprengte Keime sich qualitativ von denen der Teratome unterscheiden, wie wir mit Wilms entgegen Ribbert (213a) annehmen müssen.

Was die Mischgeschwülste vor anderen Tumoren des Genitalsystems auszeichnet, ist ihre strenge Lokalisation an bestimmten Teilen der Organe und ihr von Fall zu Fall schwankender Gehalt an ortsfremden Gewebsarten, welche jedoch durch die verschiedenen Kombinationen der Gewebsarten nicht, wie man früher meinte, eine Trennung verlangen, sondern, wie Wilms mit grossem Geschick erläutert hat, ihre Zusammengehörigkeit beweisen.

a) Die Lokalisation der Mischtumoren als Zeugnis ihrer Entstehung.

Wir werden zunächst die Lokalisation, später den Bau der Tumoren für ihre Entstehung und Histiogenese sprechen lassen. — Wenn Verf. in wichtigen Fragen nicht mit Wilms übereinstimmen kann, so hält er sich um so mehr verpflichtet, die grossen Verdienste Wilms in diesen Fragen hervorzuheben, welche sich mit Recht allgemeiner Anerkennung erfreuen. Wilms deutet die Vielgestaltigkeit dieser Tumoren

durch Ausschaltung eines gemeinsamen Keimes, welcher die Fähigkeit hat, unter einem äusseren Einfluss neben Bildung eines rundzelligen Keimgewebes gleichzeitig myxomatöses, derb fibröses Bindegewebe, Fett, Knorpel, Knochen, glatte, quere Muskelfasern, Gefässe und Drüsen abzusondern. Alle diese Gewebe differenzieren sich aus dem rundzelligen, indifferenten Keimgewebe. — Die Stärke und Schwäche der Wilmschen Hypothese liegt zugleich in diesem Punkte seiner Ansicht; die Stärke, weil die verschiedenartigen Gewebsarten überhaupt auf eine gemeinsame Entwicklungsstörung deuten, die Schwäche, weil er unter allen Umständen alle Gewebsarten aus einem einzigen Keim glaubt entstehen lassen zu müssen, und dieses aus der hypothetischen Voraussetzung einer Keimausschaltung, welche Wilms in bewusstem Gegensatz zu der Gewebsversprengung setzt. Kurz gesagt: die strenge Lokalisation der Tumoren, die Wilms erwiesen, trägt nicht die Annahme der Keimausschaltung. Wilms hält die unterbleibende Differenzierung eines Keimes für den letzten aufzudeckenden Grund, nicht den letzten Grund überhaupt; also eine Differenzierungshemmung ist nach Wilms das primäre und die eventuelle Verschleppung, welche nicht unbedingt nötig ist, ist das sekundäre. Logischer Weise muss nach Wilms die Mischgeschwulst also diejenigen Gewebsarten, oder wenigstens die Anlage zu den Gewebsarten enthalten, welche der Ursprungsort des ausgeschalteten Keimes in der normalen Entwicklung liefert, so dass jede Körperregion besondere Mischgeschwülste zeigt, deren Aufbau der normalen Entwicklung von Geweben und Organen der betreffenden Körperregion entspricht. So unterscheiden sich dann die Mischgeschwülste der Kopfregion von denen der Brustdrüsen, diese von denen der Nieren, und letztere von denen des Uterovaginalkanals, bzw. der Harnblase beim männlichen Geschlecht. Diesen Passus der Wilmsschen Hypothese muss man mit einer Einschränkung für sehr treffend ansehen. Die Einschränkung betrifft den Gegensatz, in welchen Wilms die Tumoren der Niere zu denen des Uterovaginalkanals und der Harnblase setzt; obgleich diese Ansicht nur auf ein mehr äusserliches Versehen zurückzuleiten ist, und den Grundsatz selbst nicht erschüttert, so ist sie doch von einschneidender Bedeutung für die Lehre von den mesodermalen Mischgeschwülsten; wir müssen deshalb das Unrichtige dieser Anschauung an der Hand der Entwicklungsgeschichte herauschälen. Wilms bedurfte einer Unterscheidung der letztgenannten Tumoren, weil die der Niere durch eine starke Untermengung des rundzelligen „Keimgewebes“ mit kleinen schlauchförmigen „Drüsenkanälen“ vor den übrigen Tumoren ausgezeichnet sind. Ribbert hat zwar geltend gemacht, dass auch in Cervixmischgeschwülsten Drüsen vorkommen, aber

die ausserordentlich charakteristischen kleinen Schläuche in den Nierentumoren liessen in der Tat mit den bisherigen Befunden an anderer Stelle kaum einen Vergleich zu. Diese Kanälchen, welche stets aufgefallen waren, hält Wilms wie Birch-Hirschfeld für Urnierenkanälchen und erklärt, dass die Gewebe der Nierentumoren „den Abkömmlingen des Mesoderms der mittleren Körperregion“ entsprechen, während die vaginalen und cervikalen Mischgeschwülste durch ihren Bau „auf Keime des mittleren Keimblattes der hinter der Niere gelegenen Körperregion“ hinweisen. —

Hier liegt das oben angedeutete Versehen, weil in Wirklichkeit die Niere in allen ihren Teilen etwas mehr kaudal entspringt, als der Cervicovaginalteil des Geschlechtsstranges; allerdings liegen beide so innig benachbart, dass der Unterschied nur ganz minimal ist. Um dieses verständlich zu machen, muss in Kürze gesagt werden, dass der unterste Teil des ursprünglichen Urnierenganges nicht mit dem untersten Teil des definitiven Wolffschen Ganges identisch ist und dass das Nierenblastem am untersten Abschnitt des Urnierenganges, also unterhalb des Vaginalabschnittes des Wolffschen Ganges seinen Ursprung nimmt. Wir erwähnten schon früher, dass auf das Urnierenblastem kaudal ein indifferentes Blastem von phylogenetischer, aber nicht physiologischer funktioneller Bedeutung folgt und dass erst unterhalb dieses Zwischenblastems das Nierenblastem angelegt wird (s. Fig. 9). In dieses Nierenblastem wächst vom unteren Abschnitt des Urnierenganges eine kleine Ausstülpung hinein, die sogenannte Nierenknospe des Urnierenganges. Diese Nierenknospe wächst sich unten zu einem Kanal, dem Ureter, oben zum Nierenbecken etc. aus und unter starkem Längenwachstum des Ureters und seiner Umgebung entfernt sich die Nierenanlage (Nierenknospe und Nierenblastem) dorsal und kranialwärts von ihrer ursprünglich kaudalen Stelle. Die ursprüngliche Uretermündung befindet sich also am unteren, nicht untersten Ende des Urnierenganges; der unterste Teil des Urnierenganges unterhalb der Uretermündung ist inzwischen in das Bereich des aus der Kloakenaufteilung hervorgegangenen Sinus urogenitalis einbezogen, so dass der bis dahin für den Wolffschen Ausführungsgang und Ureter gemeinsame Endabschnitt des Urnierenganges verschwindet. Gleichzeitig, auch das ist nicht unwichtig, ist eine Drehung dieses Teiles um seine Längsachse erfolgt, so dass die ursprüngliche dorsale Mündung des Ureters erst lateral am Wolffschen Gang und schliesslich nahezu kranial und ventral vor die Mündung des Wolffschen Ganges an den Sinus zu liegen kommt. Durch diese Einverleibung des untersten Abschnittes des Urnierenganges in den Sinus urogenitalis unter gleichzeitiger Drehung kommt es also zu einer getrennten Einmündung des Ureters ventral und kranial von der

Einmündung der definitiven Wolffschen Gänge, welche bekanntlich später den Müllerschen Hügel (*Colliculus seminalis*), beim Weibe den späteren Hymen besetzt halten. Also liegt die Ursprungsstätte der Niere weiter kaudal, als die Ursprungsstätte selbst des untersten Teiles des Uterovaginalstranges. Wir sehen hieraus, dass auch Ribberts Vorstellung der Mischtumoren entwicklungsgeschichtlich nicht zu begründen ist. Ribbert will nämlich alle Mischgeschwülste des Urogenitaltraktes ebenso wie die Teratome den Keimzellen zur Last legen. Seine Ansicht, dass von den Keimdrüsen zur benachbarten Niere nur ein kleiner Schritt sei und dass der Wolffsche Gang den Transport jener verlagerten Keimzellen in die Uterovaginalwand und Harnblase vermittele, lässt sich mit der Entwicklung nicht in Einklang bringen, da die Keimdrüsen von dem Nierenblastem weit getrennt liegen; auch liegt der Urnierengang lateral an der Urniere, die Keimdrüse aber medial. NB! Es erwächst für Wilms und Ribbert aus ihrer missverständlichen Auffassung der Nierenentwicklung kein Vorwurf, da dies Kapitel bisher nirgends in Lehrbüchern etc. deutlich veranschaulicht worden ist. —

Wenn wir nun mit der Tatsache rechnen dürfen, dass die mesodermalen Mischgeschwülste der unteren Körperhälfte so gut wie ausschliesslich in den Nieren, in Vagina und Cervix uteri bzw. Vas deferens und Blasenhalshals vorkommen und wenn wir wissen, dass alle diese Teile aus einem ausserordentlich engen, gemeinsamen Bezirk hervorgehen, so dürfen wir wohl mit Sicherheit annehmen, dass die Mischgeschwülste ihre Entstehung einer gemeinsamen lokalen Entwicklungsstörung verdanken. Wir betonen die lokale Störung als den Kern der ganzen Frage. Wenn nämlich die Keimausschaltung das Primäre wäre, so könnte sie an beliebiger Stelle vorkommen, so dass wir ebenso gut Mischgeschwülste am Bein wie in dem Urogenitalsystem haben müssten. Es ist aber nicht der histologische oder der phylogenetische Charakter des Urogenitalsystems, welcher etwa die Mischgeschwülste zeitigt, sondern innerhalb des Genitalsystems sind sie an bestimmte Stellen gebunden, welche sämtlich sehr eng benachbart entstehen. Diese Lokalisation der Tumoren ist so streng, dass sie nur den der Niere am nächsten benachbarten Teil des Genitalstranges, nämlich Vagina und Cervix betrifft und das Corpus uteri verschont, obgleich das ganze Ursprungsgebiet des späteren Genitalstranges in jener Zeit der Nierennachbarschaft ein ganz unendlich kleines Terrain darstellt.

Wenn es nun sehr nahe liegt, die lokale Störung während der Entwicklung des Urnierenganges zu suchen als desjenigen Teiles, welcher die genannte Gegend durchbrechen muss, um zur Kloake zu gelangen, so müssen die Hypothesen, welche den Hergang dieser lokalen Störung begründen wollen, berücksichtigen, dass die Mischgeschwülste nicht an

anderen Stellen des Urnierenganges vorkommen. Wir dürfen also keine Entwicklungsstörung wählen, welche auch im übrigen Bereich des Urnierenganges in gleicher Weise denkbar sind. Dieser Forderung genügen die bisherigen Hypothesen nicht. Wilms trennt, wie gesagt, aus Verknennung der Entwicklungsvorgänge die Nierenbildung von der des Genitaltrakts und nimmt infolgedessen für den letzteren noch einen Transport von Keimen durch den Wolffschen Gang in Anspruch, ein Vorgang, welcher nach unseren einleitenden Bemerkungen weder denkbar ist, noch die Lokalisation auf ein bestimmtes Gebiet verständlich macht.

Seydel (248) glaubt, dass bei verzögerter Ablösung des Urnierenganges das indifferente Mesoderm, welches vom Urwirbel her zwischen Urnierengang und Ektoderm hindurch zur ventralen Leibeswand gelangen müsse, lateral vom Urnierengang abgedrängt in das Gebiet der Urniere verdrängt würde. Auch diese Hypothese würde nicht genügend die Lokalisation der versprengten Keime auf ein minimales Gebiet der Urniere berücksichtigen, wenn die entwicklungsgeschichtliche Voraussetzung überhaupt richtig wäre. Das ist nun nicht der Fall, sondern das mesenchymale Gewebe der vorderen Bauchwand wird von dem weiter nach hinten gelegenen Teil des Mesoderms geliefert; um dies verständlich zu machen, muss gesagt werden, dass das Schwanzende des Embryo nicht der hinterste Teil der Embryonalanlage ist, sondern dass dieser ursprünglich bis zum Nabel reicht; erst durch die Krümmung des Embryo über seine Darmanlage kommt der ursprünglich dorsal gelegene hinterste Teil des Embryo mit der Allantois ventral zu liegen. Hieraus erklärt sich die Unabhängigkeit der Mesodermanlage der ventralen Bauchwand von der später im gleichen Querschnitt liegenden, ursprünglich aber viel weiter kranial gelegenen Mesodermanlage der dorsalen Leibeswand. So trifft denn Seydels Voraussetzung auch nicht zu; die Ablösung des Urnierenganges vom Ektoderm erfolgt jedenfalls, bevor die Urwirbel sich in ihre Komponenten zerlegen, vielleicht sogar unabhängig von dem Mesenchym der Urwirbel überhaupt, wenigstens im unteren Teile, wo man das Mesenchym von der vorderen Bauchwand her zwischen Urnierengang und Ektoderm eindringen sieht, ehe die hinteren Urwirbel entstehen. Wenn wir nun den fraglichen Teil des Urnierenganges in jener frühen Zeit betrachten, so ergibt sich in den Beziehungen zu den Nachbargeweben nur eine Besonderheit, welche jedoch bemerkenswert genug ist. Im ganzen oberen Teil liegt nämlich der Urnierengang dem Ektoderm, dem Urnierenblastem und dem Cölom dicht benachbart, und wenn die Beziehung zum Ektoderm aufhört, so liegt er nur noch zwischen Cölomepithel und Urnierenblastem. Das gleiche ist auch bis zum Nierenblastem hin der Fall; während

jedoch das Urnierenblastem im ganzen oberen Teil sich scharf vom übrigen Mesoderm abtrennt, geht das Nephroblastem (um einen alle Arten der drei Nierenblasteme umfassenden Ausdruck zu gebrauchen) am unteren Teil des Urnierenganges nämlich im Niveau des Bodens des seitlichen Cölomsackes unvermerkt in das kaudale Mesoderm über. Nun verläuft der Urnierengang lateral von diesem Nephroblastem unter dem Cölom in einem Bogen nach vorne und der Scheitelpunkt dieses Bogens liegt am tiefsten, also dem übrigen indifferenten Mesoderm am nächsten.

Also der Urnierengang hat an seinem unteren Ende, in der Gegend des Nierenblastems und des unmittelbar anliegenden „Zwischenblastems“ eine Strecke zwischen Ektoderm und Mesoderm nahe einer Stelle zu durchdringen, an welcher letzteres noch nicht völlig in Nephroblastem und das Blastem der Beckenwand geschieden ist. Da nun individuelle Schwankungen in der Schnelligkeit des Wachstums des Urnierenganges vorkommen, und auch das Cölom mehr oder weniger tief reichen kann, so ist es sehr wohl möglich, dass der Urnierengang an dieser Grenze des Nephroblastems und des übrigen Mesoderms auf Keime stösst, welche noch nicht differenziert sind, oder auf solche, welche gerade in der Differenzierung begriffen, aber noch nicht scharf voneinander gesondert sind. Man müsste sich vorstellen, dass der Urnierengang nur um eine Spur verlagert an Mesodermkeime grenzt, welche nicht in das Urnierengebiet gehören. Es kommt dann nicht gleich zu einer zwangsweisen Verschleppung über grosse Strecken, sondern die Keime bleiben an Ort und Stelle mit dem Urnierengang verbunden, werden also nur verhindert, sich an ihren Bestimmungsort zu begeben, und bleiben also je nachdem, entweder im Ursprungsgebiet der Niere, oder kurz darüber im Ursprungsgebiet des Urogenitalstranges liegen. Es geht hieraus hervor, dass die Tumoren in der Nähe des Urnierenganges liegen müssen bzw. seinen eben genannten Derivaten; jedoch darf man nicht glauben, dass sie an die unmittelbarste Gefolgschaft des Urnierenganges gebannt wären, da die weitere Entwicklung mit allerlei Verschiebungen der Gewebe und Durchwachsung mit Bindegewebe verknüpft ist. Auch täuscht das später relativ bescheidene Gebiet des Wolffschen Ganges über die Interessensphäre des einstigen Urnierenganges, welcher die Niere ebenso wie den Genitalschlauch in ihrem Ursprungsgebiet beherrschte. Man ist also nicht genötigt die Mischgeschwülste nur in der Seitenwand des Cervicovaginalkanales zu suchen. So gibt es auch einige solcher Tumoren an der hinteren Wand (Schuchardt [247], Frick [69]), wie auch an der Seitenwand (Demme [48], Schuchardt, Kolisko [117]) der Vagina. Wenn nun die grosse Mehrzahl der Tumoren in der vorderen Vaginalwand liegen, so deutet das freilich nicht

auf den Verlauf des Wolffschen Ganges in der Vorderwand (Wilms), der wie wir wissen, die Seitenwand durchläuft. Es gibt jedoch sehr verschiedene Wege diese Prädilektion der Tumoren zu deuten; erstens beweisen sie die Ursprungsstätte der versprengten Keime überhaupt nicht, wenn wir nicht gerade eine einzelne Zelle annehmen, oder eine kleine Zellgruppe, welche unbehindert und unentwickelt an Ort und Stelle liegen bleibt. Dies ist aber im höchsten Grade unwahrscheinlich, wie wir später noch erörtern werden. Wenn wir aber doch an eine oftmalige Entwicklung der Keime an ihrer Ursprungsstelle glauben dürften, so müssen wir an die Drehung des unteren Teiles des Wolffschen Ganges mit dem Ureter nach vorn erinnern, welcher also die ursprüngliche Lage der Keime völlig verschieben muss, so dass sie mit dem Ureter und Wolffschen Gang nach vorne geraten, also beim Manne an den Blasengrund, beim Weibe in die vordere Vaginalwand. So wäre denn die Prädilektionslage der Tumoren geradezu ein Prüfstein für die Hypothese einer mit der Entwicklung des Urnierenganges zusammenhängenden Gewebstörung, wie es Wilms auch gewollt hatte. Für die oben genannten Ausnahmen von der Regel, ebenso wie für die neben den Nieren sich entwickelnden Tumoren kann man aber getrost annehmen, dass sie aus gleichen Keimversprengungen entstanden sind, dass die Keime aber bei den vielen Gewebsverschiebungen verlagert, vielleicht auch zerstreut wurden und nun abseits zum Tumor auswachsen.

Betrachten wir also kurz unsere Hypothese, so hat man hiernach nicht mit einer primären Keimausschaltung im Sinne einer Differenzierungshemmung (Wilms) zu rechnen, sondern mit einer Ausschaltung aus dem Heimatsverbande im Sinne einer Versprengung, welche sich jedoch in ebenso ungezwungenen Bahnen vollzieht, wie die früher besprochenen Gewebsversprengungen; es werden nur eine oder mehrere durch ihre Grenzlage exponierte Zellen an ein Nachbargebiet abgetreten, dessen Verschiebungen sie, ohne eigene besondere Wege zu gehen, mitzumachen gezwungen werden, so dass sie sich allmählich von ihrer Ursprungsstätte weit entfernen.

Wir haben also erstens den Vorteil die besonderen Entwicklungsbedingungen der von den Mischtumoren heimgesuchten Urstätte berücksichtigt und glauben hiermit aufgeklärt zu haben, dass gemischte Mesodermkeime überhaupt nur hier am Urnierengange vorkommen, zweitens haben wir die „Keimausschaltung“, also eine Differenzierungshemmung ohne vorangegangene Störung des Gewebszusammenhangs vermieden, welche niemals die Lokalisation erklärt, drittens haben wir einen höchst einfachen und natürlichen Versprengungsmodus angegeben, welcher, wenn nicht völlig, so doch ungefähr der Wirklichkeit nahe zu kommen Anspruch machen kann und viertens hat die eben entwickelte An-

schauung den grossen Vorzug, dass sie Keimen der verschiedensten Differenzierungsstufen auf gleichem Wege die Versprengung gestattet. Denn an dieser mesodermalen Grenzschicht der Urniere und des übrigen Mesoderms können selbstverständlich sämtliche Differenzierungsstadien nebeneinander vorkommen. Diese Voraussetzung ist beinahe selbstverständlich, sie dürfte selbst für ein noch so enges Gebiet zutreffen; alles ist im Flusse und das Entwicklungstempo jeder einzelnen Zelle hängt von ihrer Lage ab.

b) Der Bau der mesodermalen Mischgeschwülste als Zeugnis ihrer Histogenese.

Wir haben bereits an mehreren Stellen die metaplastischen Erklärungsversuche als unzureichend zurückgewiesen; ganz besonders gilt das für die quergestreifte Muskulatur. Die Umwandlung von Zylinder-epithelien in verhornte Plattenepithelien, von Bindegewebe in Knorpel ist gewiss zuzugeben, es wäre also auch die gestreifte Muskulatur vielleicht durch Metaplasie erklärlich? Es lässt sich das nicht leugnen, jedoch bewiesen ist es bisher nicht und keinesfalls würden wir, selbst wenn dieser Beweis gelänge, die Versprengungshypothesen aufgeben dürfen. Zunächst wäre immer noch die Lokalisation der Mischgeschwülste zu berücksichtigen und ferner die unten zu besprechenden wirklichen Versprengungen mesodermaler Keime. — Selbst zugegeben also, dass ein Teil der weniger komplizierten Mischgeschwülste aus den normalen Bestandteilen hervorgehen kann, hätten wir für einen grossen Teil der Geschwülste besonders des Genitalsystems weitaus mehr Veranlassung die Versprengungshypothesen beizubehalten, und da die Entwicklung der Niere mit dem des Genitalsystems so eng zusammenhängt, so spricht, wie eben gezeigt, die Lokalisation der Tumoren für gleiche Abstammung.

Die Pathologen stellen, wenn sie die Chancen der Metaplasie embryonaler Gewebe und der Versprengung vergleichen, die Entzündung gerne in Gegensatz zu Bildungsanomalien (s. auch Pathologenkongress Berlin 1904). Fraglos sind jedoch manche Bildungsfehler insbesondere die Hemmungsbildungen auf entzündliche Vorgänge zurückführbar. — Die Hemmung, von der man gemeinlich als einer selbstverständlichen passiven Sache spricht, ist durchaus noch nicht erklärt worden und ist, wie gesagt, jedenfalls oft Folge einer ganz aktiven Entzündung. — Dass diese Entzündung die Vereinigung zusammengehöriger Teile verhindern und zu gleich die Einschaltung fremder Teile begünstigen kann, versteht man leicht, so dass die Befunde fremder Gewebe in Cystennieren zum Teil wohl als Gewebsversprengungen gedeutet werden könnten (s. weiter unten).

Nach dem im vorigen Kapitel Gesagten berücksichtigt unsere Hypothese alle mesodermalen Bestandteile der Mischgeschwülste. Es handelt sich also bei der Betrachtung der Geschwulstbestandteile um die Hauptfrage, ob sie alle mesodermaler, oder teilweise anderer Herkunft sind. — Die mehrfach erwähnten Drüsenkanäle der Nierentumoren, welche entgegen Ribberts Ansicht ein besonderes Gepräge haben, stehen im Vordergrund unserer Frage. Zweifellos sind sie, selbst wenn sie vielleicht gelegentlich in den Tumoren des Genitalkanals gefunden werden sollten, ein so wesentlicher und auffälliger Bestandteil der Nierentumoren, dass man diese grosse Differenz im Bau der sonst so ähnlichen Mischgeschwülste, wenn man diese durch eine identische Entwicklungsstörung entstanden glaubt, auch entwicklungsgeschichtlich aufdecken muss. Auch dieses ist nach obiger Hypothese sehr einfach, da wir mit unserem Versprengungsmodus dem Zufall keine Rolle erteilen und keine wesentliche Anfangsverschiebung annehmen. In der Gegend des Nierenblastems trifft der Urnierengang infolge geringer Abweichung auf gemeinsame Mutterkeime des Nierenblastems und des Mesoderms oder vielleicht auch nur auf ungetrennte Komplexe beider Zellarten; weiter höher jedoch im Ursprungsgebiet des Urogenitalstranges trifft er nur auf das „Zwischenblastem“, welches normalerweise keine Kanäle liefert, aber ausnahmsweise auch vielleicht solche produzieren kann. So erklärt sich sehr einfach die nicht wegzuleugnende Tatsache dieser baulichen Differenz in den Tumoren, so wie Wilms es im Prinzip wollte, aus der Verschiedenheit des Ursprungsgebietes der Geschwulstkeime nur mit dem Unterschied, dass die Keime nicht von einer entfernten Stelle her verschleppt werden, wie Wilms für das Urogenitalgebiet annahm, und nicht zufällig an dieser Stelle ausgeschaltet liegen.

Einen besonderen Stoff zu eingehender Diskussion fand man in Hornperlen, Plattenepithelbildungen und ähnlichen Dingen, welche ebenso wie die kleinen Kanälchen auch nur in den Nierenmischgeschwülsten entdeckt wurden, in diesen jedoch nach den eingehenden Untersuchungen neuerer Autoren gar nicht selten zu sein scheinen. — Sofort fallen uns unsere Hornepithelcysten und Knötchen im Bereich der degenerierenden Urniere ein; zweifellos ist das Zusammentreffen ähnlicher Bildungen mit Kanälchen in den Nierentumoren sehr auffällig. Der Gedanke liegt ausserordentlich nahe, dass auch hier in den Tumoren eine Metamorphose der mit der Urniere stammverwandten Kanälchen vorliegen werde. — Wilms möchte nun seinem Prinzip getreu die Hornperlen, welche er als ektodermale Bestandteile auffasste, und die mesodermalen Gewebe zusammen aus einem gemeinsamen Keim ableiten. Wollte man dieses zugeben, so täte man freilich besser, die Geschwülste den Keimdrüsen-Teratomen gleichzustellen, als mit Wilms eine Keimausschaltung eines

ektomesodermalen Mutterkeimes zu suchen, welcher nicht dem Blastomerenstadium entstammt.

Aber beide Hypothesen erklären die histologische Einseitigkeit der sogen. ektodermalen Bestandteile ebensowenig, wie die Vielseitigkeit der mesodermalen Gewebe, keine dieser Hypothesen berücksichtigt die Lokalisation der Mischtumoren. Die Hornperlen allein können uns gar nicht veranlassen einen besonderen Keim ausfindig zu machen, da sie ebenso gut aus dem Mesothel stammen können, wie die Kanälchen, mit denen sie auffälligerweise stets vergesellschaftet sind. — Was veranlasste also einen Forscher wie Ribbert dazu seine Hypothese aufzustellen? Warum sollten wir einen so fernliegenden Vergleich wie den der Keimdrüsenteratome mit den mesodermalen Mischtumoren überhaupt benötigen? Irgend eine bemerkenswerte Ähnlichkeit ist doch nicht vorhanden — Ribbert freilich kam mit gutem Grunde, wenn auch aus einem scheinbar irrtümlichen zu dieser Gleichstellung. Ribbert glaubt nämlich ausser den Hornperlen auch gliomatöses Neuroepithel und ektodermale Drüsen in den Nierenmischgeschwülsten nachgewiesen zu haben. Sobald das erstere sich bewährt, muss man Ribbert zustimmen, vorläufig aber kann man doch aus seinen Abbildungen keine besondere Ähnlichkeit mit gliomatösem Neuroepithel finden, wie ein Vergleich mit wirklichem Neuroepithel in Ribberts Figur 262 lehrt. — Solch äusserliche Ähnlichkeit kann man schliesslich auch in Karzinomen aller Art finden. Das gleiche muss man von den vielgestaltigen Zellsträngen behaupten, welche zum Teil Lumina enthalten, um die sich die Zellen radiär gruppieren. Einen Hinweis auf gliomatöse Massen kann man daraus nicht entnehmen, da das gleiche nicht nur in ektodermalen sondern auch in mesodermalen Karzinomen gar nicht selten vorkommt. Die radiäre Gruppierung der Zellen um Lumina beweist noch nicht einmal im allgemeinen, dass es sich um Epithelien handelt, geschweige denn einen bestimmten Epithelcharakter. Was ferner die ektodermalen Drüsen betrifft, so handelt es sich um die bisher als Drüsen des Wolffschen Körpers oder der Niere aufgefassten Kanälchen. Ribbert fand nämlich Plattenepithel, zum Teil unverhornt, zum Teil besonders in den Inseln verhornt. Diese Plattenepithelhaufen hingen oft mit drüsigen Kanälen zusammen mit allmählichem Übergang der Epithelien ineinander. Ribbert nimmt nun nicht an, dass sich die Kanälchen, wie Wilms sagt, aus einer indifferenten rundzelligen Masse entwickeln, sondern glaubt, dass alles Epithel des Tumors vom äusseren Keimblatt stamme und sich teils zu verhornenden Massen, teils zu Drüsen weiter entwickle; eine bestimmte Art von Drüsen sei es allerdings nicht, wohl aber erinnere es manchmal an Speicheldrüsen.

Man sieht, dass Ribbert seine Hypothese gut begründet hat,

dennoch muss man einwenden, dass er weder die Auffassung von Wilms entkräftet noch auch Muus (171a) und Jenkel (96) widerlegt hat, welche die Umwandlung der Nierenkanälchen in verhornendes Plattenepithel befürworten. Dagegen ist es sehr schwierig sich Ribbert anzuschliessen, weil die Hautdrüsen stets von einer Hautoberfläche aus gebildet werden und ohne diese ebensowenig Anspruch auf diesen Titel machen können, wie man etwa verhornende Epithelstränge mit Haaren vergleichen würde.

So interessant also Ribberts Befunde sind, so wenig erklären sie die Überzahl der nicht mit Plattenepithel zusammenhängenden Kanälchen, deren Differenzierung aus dem rundzelligen Gewebe nicht zu bezweifeln ist. Dies trifft nicht nur für die Fälle zu, welche überhaupt kein Plattenepithel enthalten, sondern auch für Ribberts Fall, welcher solche Kanälchen im rundzelligen Gewebe ebenfalls zum Teil ohne Plattenepithel fand. Wenn nun Ribbert sagt, dass die Kanälchen von der rundzelligen Umgebung überall durch eine Membrana propria abgegrenzt seien, so trifft dies nur für die fertigen Kanälchen zu, nicht aber für Zellhaufen, welche, ohne Lumina zu haben, an einigen Stellen bereits epitheliale Gruppierung erkennen lassen und hie und da auch schon in Kanäle übergehen, wie Wilms sehr treffend schildert.

Man kann also auch Ribberts Befunde getrost als eine Umwandlung der Kanälchen in die vielgestaltigen Zellhaufen und verhornenden Plattenepithelstränge auffassen, wie sie an Epithelien des Mesoderms ebenso wie des Entoderms namentlich in den Karzinomen des Uterus und der Gallenblase hinlänglich bekannt ist. Speziell für den Harnapparat sind solche Umwandlungen ebenfalls erwiesen; vielleicht interessiert es aber doch, dass Verf. sowohl im Wolffschen Gang¹⁾ bei Föten in der Portio und Vagina Vielschichtigkeit der Epithelien mit Lumina im Inneren gefunden und auch schon bei einem dreimonatlichen Fötus eine Vielschichtigkeit im Nierenbecken gesehen hat. Nirgends ist die Umwandlungsfähigkeit der Epithelien bedeutender, als in den Abkömmlingen des Mesothels, wie schon die verschiedenen Epithelarten der Ausführungsgänge und ihrer Drüsen in der normalen Entwicklung zeigen. Gegen die Herkunft der vielschichtigen Partien und der verhornten Epithelien aus den stets gleichzeitig vorhandenen Kanälchen oder aus demselben Epithel, wie diese, ist jedenfalls bisher kein triftiger Einwurf erhoben worden, es bliebe demnach die Abstammung dieser Epithelien selbst und der aus ihnen entstehenden Kanälchen noch zu erörtern.

1) Rieländer fand neuestens beim Schwein im Gartner wechselnden Besatz von Flimmerepithel, Zylinderepithel, Zellen mit schleimigem Inhalt, mehrschichtiges Epithel und Stachelzellen.

Gegen die Gleichstellung mit Teratomen spricht einerseits das Fehlen dieser charakteristischen Kanälchen in letzteren, obgleich hier das Ektoderm bekanntlich eine grosse Rolle spielt, andererseits das ausschliessliche Vorkommen dieser Drüsenkanäle in den Mischgeschwülsten der Niere. Dafür aber, dass sie gerade für die Niere ein ganz spezifischer Bestandteil sind, spricht ausserdem der von v. Hansemann (79) mitgeteilte Befund einer Nierengeschwulst, welche ausser dem indifferenten Blastem und den charakteristischen Kanälen keine Bestandteile der übrigen Mischgeschwülste enthielt.

Einen solchen Fall habe ich ebenfalls untersucht; es handelt sich um einen vierjährigen Knaben (Lazarus-Krankenhaus, Berlin) mit einer grossen Nierengeschwulst und zahlreichen Metastasen der Leber und Lunge. An zahlreichen Stücken wurde keine Spur anderer Gewebe gefunden, als diese Kanälchen, welche aus einem indifferenten, rundzelligen Blastem im Zentrum der Herde manifest werden, während sich der Tumor an der Peripherie der Herde, auch in den Metastasen stets durch Zuwachs der Rundzellen vergrössert. Bisher sind derartige Befunde an keiner anderen Stelle auch nur in ähnlicher Form bekannt geworden und wenn sie etwa in Mischgeschwülsten des Uterus und der Vagina gefunden werden sollten, so spricht das nicht gegen unsere Auffassung des zelligen Gewebes (Wilms Keimgewebe) als Nierenblastem; sondern im Gegenteil dafür, weil dann in solchen Fällen entweder ebenfalls Nierenblastem versprengt vorliegt oder weil dann das mehrfach erwähnte „Zwischenblastem“ durch eine abnorme Entwicklung zu Kanälchen seine feststehende Verwandtschaft, man könnte sagen seine phylogenetische Identität mit dem Nierenblastem an den Tag legen würde. — Wir werden diese Frage noch später berühren. Demnach gibt es kein Gewebe in den Mischtumoren, welches uns verhindern könnte, sie als reine mesodermale Mischgeschwülste aufzufassen. — Es soll nun nicht unerwähnt bleiben, dass Ribberts Hypothese bereits Vorläufer gehabt hat. Auch Herth (87) hat in einer Freiburger Dissertation die Vermutung aufgestellt, dass die Mischgeschwülste der Niere den embryoiden Tumoren gleichzustellen seien unter der Voraussetzung, dass das Vorkommen von Flimmerepithel auf das Entoderm zu beziehen sei, was nach Herths eigener Aussage freilich nicht nötig ist.

Auch die von Busse (36) in einer Nierenmischgeschwulst beschriebenen grossen Zellen mit Fortsätzen sind nicht mit Sicherheit als Ganglienzellen aufzufassen und für die Histogenese der Mischtumoren belanglos, da ihre Abstammung von versprengten Ektodermkeimen (Herth) durchaus hypothetisch ist. Sie können ebensogut aus den sympathischen Ganglien stammen, welche im Nierenbecken liegen, wie gleichzeitig versprengte differenzierte Zellen sein. Nun soll gar

nicht geleugnet werden, dass Teratome oder Teratoide so gut wie an anderen Stellen auch ausnahmsweise in der Niere oder im Urogenitaltraktus überhaupt vorkommen können. In solchen Fällen, Saxers (236 a) Teratom oder „Embryom der Harnblase“ oder Pagets (185) Nierenteratom (?), welche zu den grössten Seltenheiten zu rechnen sind, wird aber gerade bewiesen, dass nicht etwa die lokalen Einflüsse des Mutterbodens keine den Keimdrüsenteratomen ähnliche Bildungen an den genannten Stellen aufkommen lassen. — Ribbert will nämlich die auffälligen Unterschiede der „mesodermalen Mischgeschwülste“ durch sekundäre Einflüsse des Ortes erklären. — Andererseits dürfte die Annahme einer Übereinstimmung in der lokalen Beeinflussung der Tumorkerne durch so verschiedene Nährböden wie Niere, Uterus, Vagina, Blase keinen rechten Glauben erwecken.

c) Über Befunde von Versprengung mesodermaler Gewebe im Urogenitalgebiet und ihre Bedeutung für die Mischgeschwülste.

Nachdem wir gesehen, dass alles in der Lokalisation und im Bau unserer Tumoren auf eine Versprengung mesodermaler Keime oder auf eine Versprengung von Mesenchym und Mesothelkeimen mit seltener Einmütigkeit deutet, so macht sich gebieterisch die Forderung geltend den Nachweis solcher Keime zu führen, bevor sie Tumoren bilden. — So wertvoll es nun für unser Verständnis wäre eine Reihe von solchen Befunden miteinander und mit den Tumoren vergleichen zu können, so wenig sagt uns ein einzelner Fall. Denn nichts ist vieldeutiger, als der Einzelfall; das schwierigste ist aber, die Identität der gefundenen embryonalen Keime mit den unseren Geschwülsten zugrunde liegenden Keimen zu beweisen. Der Einzelfall beweist ausserordentlich wenig; wenn wir jedoch durch viele systematische Untersuchungsreihen einmal in die Lage kommen werden über ein grösseres Material zu verfügen, so wird zweifellos die Vergleichung der Lokalisation und des Baues zwischen den versprengten Keimen und den Tumoren mehr Sicherheit des Urteils gewähren, als alle theoretischen Betrachtungen.

Wir haben nun in unseren Erörterungen über die mesodermale Keimversprengung immer betont, dass man nicht auf eine bestimmte Art von Keimen rechnen soll, dass man vor allem nicht darauf zu rechnen braucht einen einheitlichen Mutterkeim nachzuweisen, dass vielmehr unter Umständen auch durch die geringfügige Lageanomalie des Urnierenganges kombinierte Keime verlagert, dass also mehrere verschiedene Zellarten aneinandergekettet werden können, welche zum Teil ausdifferenzieren, zum Teil durch die ungewohnte Umgebung, also infolge des Mangels der normalen Korrelation, wie die Biologen sagen,

in ihrer Differenzierung gehemmt, vielleicht sogar verhindert werden. Denn ein völlig passives Liegenbleiben dieser Keime ohne Vermehrung, also eine Art von Scheintod kann man sich wirklich kaum vorstellen. Wir erblicken in der Vorstellung von der Differenzierungshemmung infolge der Keimversprengung einen wesentlichen Vorzug gegenüber der Annahme einer „primären Keimausschaltung“ in loco, also im normalen Zellverband, für welche wir ausser bei absterbenden Zellen kein Analogon haben. Wir gaben also eine sekundäre Differenzierungshemmung ohne weiteres zu; wir wissen aber durchaus nicht, wieweit diese zu gehen vermag. Wollten wir uns auf die Befunde in den Tumoren allein stützen, so stossen wir vorderhand auf grosse technische Schwierigkeiten, deren Lösungsversuche mehr oder weniger subjektiv genannt werden müssen. Wo wir nämlich differenzierte Zellen verschiedener Art antreffen, auch wenn sie im jugendlichen embryonalen Stadium sich befinden, da bleiben wir den Beweis schuldig, dass sie aus einem gemeinsamen Keimgewebe entstanden sind und bei allen Versicherungen mikroskopisch nachgewiesener Übergänge aus indifferentem Blastem ist der Autor auf den guten Willen seines Lesers und dieser auf den guten Glauben des Autors angewiesen. Dieses Misstrauen ist weder kränkend, da die Beobachter die gleichen Befunde verschieden auffassen, noch ist es unberechtigt, weil die Differenzierung des Mesenchyms auch beim Embryo in den Anfängen nicht aus der Zellform zu erkennen ist. — Selbst zugegeben, dass geschwulstmässiges Wachstum ein schnelleres Entwicklungstempo einschlage, als normale embryonale Differenzierung, so haftet dem Nachweis histologischer Übergangsbilder eine zu Täuschungen führende Subjektivität an, welche nach einer sehr richtigen Bemerkung Bormanns mit der Stärke der mikroskopischen Vergrösserung wachsend sich störend bemerkbar macht.

Umgekehrt kann man dem rundzelligen „Keimgewebe“ (Wilms) auch nicht anmerken, welche Qualitäten sie noch besitzen, so dass man selbst bei Föten aus Herden solcher Zellen an den fraglichen Stellen (Niere, Vagina) keinerlei Schlüsse ziehen kann. Wenn wir nach diesen Einschränkungen, welche wir vorläufig unserem Urteil unbedingt auferlegen müssen, an die wenigen Befunde bei Föten gehen wollen, so können wir doch einen Trost darin finden, dass die mesodermalen Gewebsversprengungen, welche überhaupt bei Föten bisher nachgewiesen wurden, gerade die Niere, die Cervix uteri und die Vagina betrafen und zwar in den beiden letzteren im Anschluss oder doch in der Gegend des Wolffschen Ganges. Wer nicht die Skepsis so weit treiben will dieses für ein Spiel des Zufalles anzusehen, der muss bekennen, dass hierin eine ziemlich weitgehende Bekräftigung der mesodermalen Mischgeschwulsthypothese liegt.

Der erste Fall entstammt einer beiläufigen Mitteilung Schäffers (238), welcher in der Niere eines mehrfach missbildeten, achtmonatlichen Fötus eine diffuse Inklusion quergestreifter Muskelfasern, Knorpel und epithelialer Elemente fand neben degenerativen Prozessen in der Niere und Obliteration des Ureters. Da ausserdem fötale Peritonitis nachgewiesen wurde, so ist aus diesem Falle nicht zu entnehmen, ob die Gewebe aus Anlass dieser vielfachen Störungen angereizt in ihre Komponenten zerfielen, nachdem ursprünglich ein gemeinsamer Keim versprengt war oder ob sie verschiedenen gleichzeitig versprengten Zellen, also einem kombinierten Keim entstammen. Jedenfalls fehlt hier der Nachweis eines indifferenten Blastems überhaupt¹⁾.

Neuerdings sind von Borst, Natanson (174), Mutach (171b) und Ruckert (227a), wie oben bereits erwähnt, Knorpelherde in kongenitalen Cystennieren und in hypoplastischen Nieren nachgewiesen worden und zwar in diffuser Anordnung, so dass Ruckert hieraus entgegen Mutachs Annahme einer Versprengung auf eine Metaplasie glaubt schliessen zu müssen²⁾. Angesichts gleichzeitiger Befunde von Hornepithelknötchen

1) Anmerkung bei der Korrektur: Lubarsch (135a) hat kürzlich nebenbei bemerkt, dass er in einer Niere vom Neugeborenen einige Muskelbündel (glatte oder quergestreifte? Ref.) einmal auch Knorpelinseln und Plattenepithel gefunden habe. Hoffentlich erfolgt eine eingehendere Beschreibung.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Im Anschluss an einen Vortrag Busses (36b) wurde darüber diskutiert, ob die Cystennieren eine reine, primäre Hemmungsbildung wäre, oder ob sie mit Neubildung, also Proliferation oder Geschwulstbildung verknüpft sei (Henke, Borst, Aschoff, Busse). Diese Fragestellung scheitert an dem undefinierten Begriff der „Hemmungsbildung“. Wollten wir darunter nur einen in der Keimanlage primär begründeten Defekt verstehen, so wäre die Gegenüberstellung mit der Proliferation berechtigt. Diese Auffassung von der „primären Hemmung“ ist jedoch für zahlreiche Missbildungen nicht nur unbewiesen, sondern auch höchstwahrscheinlich vielfach unberechtigt. Überall, wo Missbildungen von Entzündungs- und Proliferationserscheinungen begleitet sind, muss man sich stets die Frage vorlegen, ob man nicht die Entzündung als Ursache der Missbildung anzusehen hat. Diesem Faktor ist in der Lehre von den Missbildungen bisher zu wenig Rechnung getragen worden, so dass es sich wohl lohnen würde, ein grösseres Material nach dieser Richtung hin zu prüfen.

Entzündliche Vorgänge können zu jeder Zeit des Embryonallebens an jedem Punkte einsetzen; je früher sie beginnen, desto erheblicher werden sie hemmend in den normalen Entwicklungsgang eingreifen. Für die Cystennieren muss das besonders geltend gemacht werden, in welchen sich sowohl entzündliche Vorgänge nachweisen lassen, als auch die Proliferation als eine Folge der Entzündung sich erklären lässt. Die Verschiedenheiten im definitiven Resultat dieser Entzündung begreift man aus ihrem verschiedenzeitigen und örtlichen Einsetzen, ihrer Dauer und Stärke.

Ohne eine durch primäre Hemmung entstehende echte Hypoplasie zu bezweifeln, scheinen die von Busse erwähnten hypoplastischen Nieren doch gleichfalls bereits in das Gebiet der entzündlich gehemmten Nierenbildungen zu gehören, da sie auch Cysten enthalten. Bei einer rein hypoplastischen Nierenbildung ist wenigstens die gruppenweise Abtrennung von Drüsenkanälen und -Bläschen nicht erforderlich.

Noch weniger halten die Cystennieren den von Busse angestellten Vergleich mit der embryonalen Niere aus; hier findet sich sehr oft starke Bindegewebswucherung, welche je nach dem Entwicklungsstadium, in welchem sie auftritt, entweder das Ureter-

und Plattenepithelcysten, welche wir oben ebenfalls als Metaplasie deuteten, hat Ruckerts Deutung viel Wahrscheinlichkeit für sich; jedoch könnte zuweilen eine Versprengung vorliegen. Diffuse Anordnung beweist hiergegen durchaus nichts. Man muss sich auch vor

lumen vom Nierenbecken fast ganz, in stärksten Graden gänzlich abschnürt, oder überhaupt die Bildung eines Nierenbeckens von vornherein verhindert. Man findet dann anstatt eines Nierenbeckens und der Nierenkelche, in welche normalerweise doch die Papillen münden, eine einzige bindegewebige Masse; der Sinus renalis beschränkt sich nicht auf den bescheidenen Raum zwischen den Markkegeln, sondern ersetzt den ganzen für das Nierenbecken bestimmten Raum. In dieser bindegewebigen Masse zieht ein enger Ureter bis nahe an das Nierenparenchym, verzweigt sich hier in ganz unansehnliche Kelche, welche ihrer Form nach freilich nicht als solche zu erkennen sind. Pyramiden kann man ebensowenig unterscheiden, sondern auch diese sind von starken Bindegewebsmassen ersetzt, in welchen die von dicken bindegewebigen Hüllen umgebenen Harnkanälchen zerstreut in die Harnleiterverzweigungen (komprimierte Kelche) münden. Eine Unterscheidung einzelner Pyramiden kann nur noch aus dem Gefässverlauf erschlossen werden. Mit einem Worte, es handelt sich um eine ganz erhebliche bindegewebige Proliferation des Nierenbeckens und der Marksubstanz, zuweilen auch in die Binde substanz ausgedehnt.

Seltener scheint eine hochgradige, bindegewebige Wucherung an der Nierenkapsel vorzukommen, welche zu erheblicher Cystenbildung in der Peripherie führt und starke Adhäsionen der Kapsel mit der Umgebung und mit der Niere selbst zur Folge hat. Verf. hat nur zwei solche Fälle und zwar einmal bei normaler Niere der anderen Seite beobachtet an einem neugeborenen Anencephalus.

Das Nierenparenchym verhält sich nun auch verschieden je nach dem Grade und der Ausdehnung der Bindegewebsproliferation. In vielen Fällen jedoch ist eine Proliferation der Nierenkanälchen nachweisbar, welche zuweilen auch zahlreiche Abzweigungen in die Kapsel und Septen aussenden.

Auf die Details einzugehen, würde hier viel zu weit führen, es soll nur erwähnt werden, dass bei verschiedenen Missbildungen mit Cystennieren zugleich entzündliche Veränderungen auch in anderen Organen nicht selten vergesellschaftet sind und z. B. in der Leber zu zirkumskripten, bindegewebigen Herden führen, welche kleinzellige Infiltrate, und gewucherte Gallengänge zum Teil epitheliale Trümmerhaufen enthalten. Auch diffuse Wucherung der Gallengänge sind nicht selten. Auch in Lungen, Thymus, Thyreoidea usw. finden sich teils entzündliche, teils proliferative Erscheinungen, welche man nicht als „Hemmungsbildung“, noch als Folge einer solchen bezeichnen kann. — Nur wo ein entzündlicher Vorgang eintritt, bevor ein Organ seine normalen Beziehungen eingeht, kann er zur Hemmung führen.

Für unsere Frage kommen die Cystennieren nun wegen der oben erwähnten Befunde von heterotopen Gewebsarten in Betracht. Verf. hat bis jetzt neun Fälle von Cystennieren bei Neugeborenen untersucht und in vier Fällen Knorpelinseln gefunden, zweimal in sehr grossen Cystennieren, die anderen Male bei Fällen, in denen ausser den gewöhnlichen Veränderungen hauptsächlich eine starke Wucherung der Kapsel mit Bildung grosser peripherer Cysten auffiel. — Die Knorpelinseln sind klein, haben eine Art perichondrale Kapsel, liegen ganz vereinzelt und zwar immer in der zentralsten Lage der Nierenkapsel, so dass sie nicht selten in die Nierenrinde eingelagert scheinen. Eine Dysplasie oder Metaplasie des fibrösen Kapselgewebes in Knorpel lässt sich keineswegs leugnen. Ich war auch durch die Liebenswürdigkeit des Autors in der Lage, die von Natanson (174) beschriebenen Knorpelinseln in einer Niere zu sehen; sie sind viel zahlreicher und grösser, als in meinen Fällen und liegen auch in den Septen, sonst ähneln sich die Herde, insofern der Knorpel in einzelnen Inseln mit einer Art Kapsel auftritt.

Augen halten, dass diese Cystennieren schwere Missbildungen vorstellen und auf frühembryonale Störungen deuten, welche zugleich Ursache der Versprengung sein könnten¹⁾. — Wenn man bisher die Gewebsheterotopien nur in pathologischen Nieren der Föten gefunden hat, so fehlen aber Kontrolluntersuchungen an normalen Nieren und ausserdem sind bei den bekannten Fällen von Mischgeschwülsten keine Missbildungen nachgewiesen bisher. Auf diese beiden Punkte wäre also künftig besonders zu achten.

Ein besonders wichtiger Fall ist vom Verf. (165) beschrieben worden; er stellt einen mit Osteoblasten umgebenen Knochenherd dar, welcher in der Cervix uteri im engen Anschluss an die Reste eines Wolffschen Ganges bei einem normalen vier Monate alten Fötus gefunden wurde. Dieser Befund ist unzweideutig ein differenziertes Gewebe, welches ohne jede Beimengung im normalen Uterus lag, so dass man insbesondere bei der Jugend des Fötus annehmen darf, dass ein isolierter Knochenkeim versprengt wurde und zwar durch den Urnierengang. Auf diesen Befund gründet sich in erster Linie die Überzeugung, dass nicht nur indifferente sondern auch hochdifferenzierte mesenchymale Zellen den Weg des Urnierenganges kreuzen können, woraus wir entnehmen, dass die durch den Urnierengang verschleppten Keime sehr verschiedenartige Geschwülste produzieren können. Andererseits zeigt dieser Fall deutlich, dass nicht eine Keimausschaltung Schuld an der Versprengung trägt, sondern dass auch differente Keime versprengt werden und an ihrer völligen Differenzierung selbst durch die Versprengung nicht notwendigerweise gehindert werden. — Man könnte nun einwenden, dass die ursprünglichen Qualitäten des versprengten Keimes nicht zur Entfaltung gelangt, sondern im Keime erstickt seien; da aber die Entwicklung von Knochengewebe in den Mischgeschwülsten sehr selten ist und nach Wilms Ansicht erst bei längerem Bestand bzw. in höherem Alter zum Vorschein kommt, so kann man jedenfalls nicht behaupten, dass das Knochengewebe sich einer leichteren Entwicklungsfähigkeit auf dem fremden Boden erfreue, als die übrigen Qualitäten des Mesenchyms.

Deshalb erscheint uns dieser Fall, welcher ausserdem durch den

¹⁾ Wir können die Metaplasie unter dem Einfluss entzündlicher Reize wohl zugeben, halten sie auch in den Cystennieren für höchst wahrscheinlich, aber den Gedanken, dass infolge einer sehr frühzeitigen entzündlichen Veränderung Knorpelkeime mit der Nierenkapsel verschleppt wurden, lässt sich auch nicht ganz von der Hand weisen.

Sonderlichen Wert für die Betrachtung der Mischgeschwülste scheinen diese Befunde jedoch nicht zu haben, da Metaplasie fibrösen Gewebes in Knorpel allgemein zugegeben wird, und da die Knorpelherde weder von quergestreifter Muskulatur, noch von einem rundzelligen Gewebe begleitet sind, welches man als Matrix der adenomatösen Geschwulstpartien etwa betrachten könnte.

Anschluss an den Uretergang wertvoll ist, besonders geeignet, unsere Annahme zu kräftigen, dass sowohl verschiedene als auch differente Keime des Mesoderms auf gleichem Wege versprengt werden können und dass ihre volle Entwicklung ungehindert von statten gehen kann.

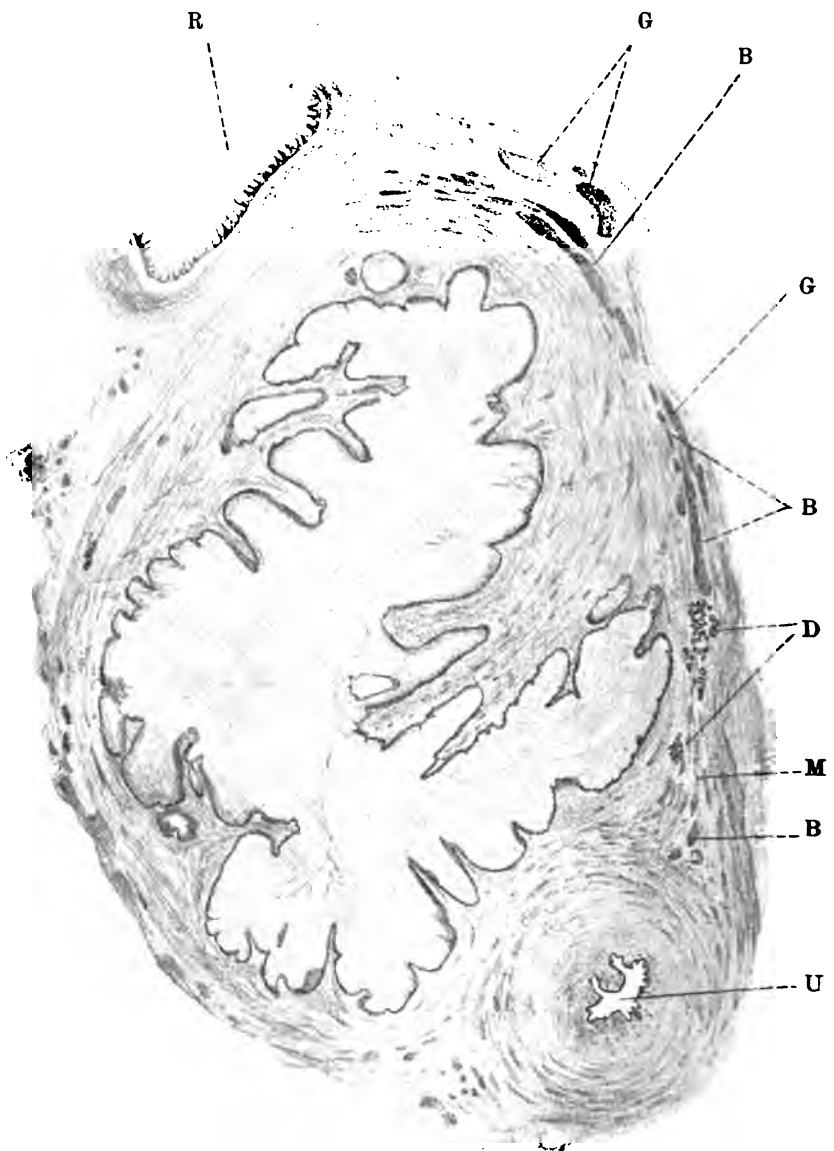


Fig. 21.

Mesodermale Gewebsversprengung in der Seitenwand der Vagina einer Neugeborenen. Übersichtsbild aus zwei Querschnitten kombiniert. U = Urethra. R = Rektum. i. B = indifferentes Blastem. D = Drüsenkanäle. M = quergestreifte Muskelbündel, welche vom Rhabdosphinkter urethrae in die Vaginalwand ziehen. B = Bindegewebe-
stränge. G = Ganglien. (Vergr. Leitz-Lupe 1×. Zeichenokular. Sign. 148, 7.)

Wir kommen nun zu einem ebenfalls sehr bedeutsamen Fall, welcher im Besitze des Verf. (147) ist und die Vagina einer Neugeborenen von normalem Körperbau und ohne andere Besonderheiten betrifft (s. Fig. 21 bis 24). Verf. hat diesen Fall nach flüchtiger Untersuchung gelegentlich einer Demonstration von Vaginaldrüsen zu einer „voreiligen Mitteilung“, wie Thiersch zu sagen pflegte, verwertet und



Fig. 22.

Von dem Falle Fig. 21 ausdifferenzierte Drüsenkanäle. (Vergr. Zeiss-Ok. 4. Obj. A. Sign. 148, 31.)

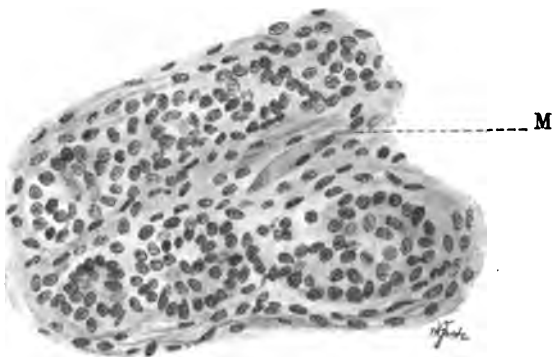


Fig. 23.

Von dem Falle Fig. 21. Indifferenten Zellen gruppieren sich zu epithelialer Anordnung; bei M embryonale quergestreifte Muskelfasern. (Vergr. Zeiss. Öl-Immersion 3,0. Kompens.-Ok. 4. Sign 148, 6.)

die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Drüsen des Wolffschen Körpers gestellt; nach den heutigen Ansichten des Verf. hätte es allenfalls „Urnierenkanälchen“ unabhängig vom Wolffschen Körper, weil dieser seine bestimmte Topographie hat, heissen dürfen. Die später vorgenommene weitere Untersuchung der Präparate hatte das überraschende Resultat, dass ausser den epithelialen Kanälchen und dem Muskelbindegewebe auch noch andere Gewebsarten sich fanden, zunächst ein aus

rundlichen Zellen bestehendes Gewebe, welches sich stellenweise zu Haufen gruppiert, absondert, kranzförmig anordnet und schliesslich in Form von kleinen Cysten und Kanälen mit deutlichem, einreihigem kubischen Epithel auftritt, genau so wie Wilms es angibt und wie Verf. es in einer oben erwähnten Nierengeschwulst gesehen hat; nur ist hier die Menge sehr viel unbedeutender. Verf. ist sich der subjektiven Schilderung wohl bewusst, wenn er aus dem Nebeneinander die Entwicklung folgert, aber wesentlich andere sind unsere histogenetischen Folgerungen an keiner Stelle. Die Kanälchen selbst erinnern, wie gesagt, an die Urniere, oder an die Niere, was in Frühstadien der Entwicklung nicht sehr unterschiedlich ist. Ausserdem fand sich in diesen Zellherden und drum herum zum Teil embryonale, teils ausdifferenzierte quergestreifte Muskulatur, welche an dieser Stelle sonst nie vorkommt. Die Querfasern sind nur in schwachen Bündeln

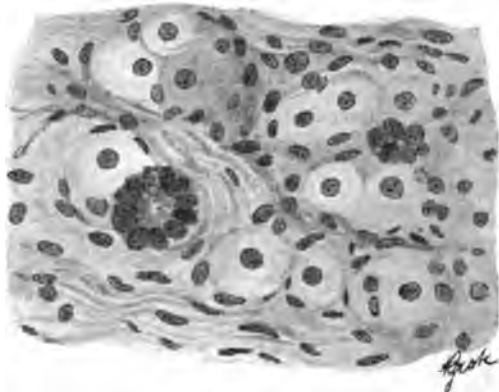


Fig. 24.

Von dem Falle Fig. 21. Grosse Zellen mit hellem Zelleib, unscharfen Konturen, dazwischen Bindegewebszellen, rundliche Zellen und zwei sehr kleine, epitheliale Zellgruppen. (Vergr. Zeiss. Öl-Immersion 3,0. Komp.-Ok. 4. Sign. 148, 6.)

angeordnet, vielfach sogar vereinzelt und sehr lang. Deutliche Bilder, aus denen man eine Entwicklung der quergestreiften Muskelzellen aus runden Zellen ableiten könnte, fehlen durchaus. In einem der Herde fand sich ferner ein Nerv mit Perineurium von beträchtlicher Stärke. Schliesslich ist noch an einer Stelle das Auftreten sehr grosser Zellen mit hellem Protoplasma bemerkenswert (Fig. 24), deren Bedeutung mir nicht klar ist. Möglicherweise sind es veränderte Knorpelzellen¹⁾.

Diese merkwürdigen Herde liegen nicht zusammengedrängt, sondern hintereinander in der seitlichen Vaginalwand zum Teil innerhalb der

¹⁾ Jenckel (96) beschreibt in einer Mischgeschwulst der Niere (Fall I) grosse runde Zellen mit lichtem Hof, knorpelzellenähnlich jedoch vereinzelt.

zirkulären Vaginalmuskulatur, dagegen weiter hinten mehr in der äusseren bindegewebigen mit Gefässen durchsetzten Schicht und sogar bis in den Beginn des prärektalen Bindegewebes hinein.

Besonders bemerkenswert ist, dass die quergestreiften Muskelfasern teilweise mit dem Rhabdosphinkter urethrae zusammenhängen, wenigstens im vorderen Teil der Vaginalwand. Der Rhabdosphinkter umschliesst an dieser Seite nicht die Urethra zylindrisch, sondern er ist schief zu einer Kante lateral und hinten ausgezogen, von welcher aus die quergestreiften Fasern einzeln in die Vaginalwand weit nach hinten vordringen und sowohl lateral als auch bemerkenswerterweise medial von den rundzelligen und drüsenhaltigen Inseln verlaufen.

Doch ist nicht nur der Rhabdosphinkter in dieser dorsolateralen Richtung verzogen, sondern die Urethra selbst hat, wie der Querschnitt (s. Fig. 21) lehrt, eine abnorme Lage, indem sie ebenfalls dorsolateral geneigt, also schief zur Frontalebene gerichtet ist, wie denn auch die Vagina selbst hier ein schiefstehendes, unregelrechtes Lumen hat, während unterhalb der geschilderten Heterotopien Querschnitt und Lumen von Urethra und Vagina wieder völlig normal sind.

Ferner ist hervorzuheben, dass in dem perivaginalen Bindegewebe nahe den genannten Herden eine vergleichsweise grosse Menge von Ganglien, Nerven und Bindegewebssträngen liegen, welche letztere zum Teil Nervenstämmen angehören, zum Teil dem Perineurium ähnlich sich selbständig ausbreiten; ein Befund, wie Verf. ihn niemals sonst gesehen. Die Ganglien sind auch nicht normal, sondern enthalten wenig Ganglienzellen und sehr reiches Bindegewebe.

Von grosser Wichtigkeit ist, dass die Hauptherde ungewöhnlicher Gewebsarten, welche sich im oberen Drittel der seitlichen Vaginalwand fanden, nicht weit von dem Wolffschen Gange liegen, welcher die zwei unteren Drittel der Vagina bis zum Hymen durchläuft, während der Wolffsche Gang der anderen Seite bereits in der Höhe des äusseren Muttermundes in der Vagina beginnt. So hat dieser Fall, wie die kurze Schilderung zeigt, ein wesentlich anderes Ansehen erhalten. Nun könnte man einwenden, es läge kein zwingender Grund vor, diese Inklusion embryonaler Gewebe als verwandt mit den Grundlagen der Mischgeschwülste anzusehen. Zuzugeben ist, dass man sich diese Geschwulstkeime anders gedacht hat, vor allem nicht so diffus verbreitet, sodann auch nicht mit einer wenn nur sehr geringfügigen, aber doch deutlichen Deformation der Vagina an der betreffenden Stelle und schliesslich überrascht gar sehr der Zusammenhang der quergestreiften Muskelfasern mit dem Rhabdosphinkter urethrae. Aber es ist von grösserem Werte, diesen Befund zum Teil noch nicht ausdifferenzierter, quergestreifter Muskulatur auf seine Herkunft hin zu sichern, als eine

voreingenommene Ansicht zu stützen. Man hatte sich die mesodermale Keimversprengung als eine völlige Loslösung eines indifferenten Keimes vorgestellt, anstatt dessen finden wir im Uterus ein differenziertes Gewebe (Knochen), in der Niere differenzierte Gewebe diffus angeordnet und nun gar in der Vagina neben indifferenten Zellen auch differenzierte und diese, obgleich sie ortsfremd, also verlagert sind, finden wir dennoch im Zusammenhang, wenn auch in sehr lockerem, mit ihrer Heimat. — Die Befunde sind nicht wegzuleugnen, die drei Stellen, Niere, Cervix, Vagina, der benachbarte Wolffsche Gang, sprechen sehr deutlich für eine Verwandtschaft mit den Mischgeschwülsten, also wird uns wohl nichts übrig bleiben, als bei Annahme einer Versprengung einzugestehen, dass unsere Vorstellung über die Art und Weise der Keimversprengung falsch oder teilweise unrichtig war.

In der Art und Weise, wie Verf. nun, nicht zum Geringsten beeinflusst durch diese Befunde, aber auch auf Grund der oben ausgesprochenen Anschauung über die Entwicklungsstörungen im allgemeinen, den Versprengungsmodus der mesodermalen Mischgewebe sich vorstellt, haben die eben geschilderten Befunde nichts Wunderbares. Erstens gestattet unsere Hypothese eine Versprengung von Keimen verschiedener Differenzierung, sodann eine Versprengung kombinierter Keime und schliesslich wird auch hierdurch verständlich, dass ein gewisser Zusammenhang dieser Keime mit ihrer Ursprungsstätte möglich ist. Die Muskelkeime, welche aus dem Besitz des Rhabdosphinkter entwendet wurden, haben auf dem abnormen Wege, den sie während der normalen Gewebsverschiebung der Vaginalgegend gezwungen waren zu gehen, ihre Spur hinterlassen. Denn nach unserer Vorstellung ist die Heterotopie nicht durch eine Keimausschaltung, sondern durch eine abnorme Lagerung der Teile, gewissermassen durch das Eingehen einer illegalen Verbindung zustande gekommen. Diese abnorme Gewebsverbindung wirkt, obschon sie nur wenige Zellbreiten angreift, sogar im geringen Grade deformierend auf die betroffenen Organe, woraus man erkennt, dass die Versprengung nicht in einer Ausschaltung losgelöster Keime aus dem ursprünglichen Verbande besteht, sondern dass es sich um eine gewaltsame Entführung handelt, welche gar nicht anders als durch eine abnorme oder, wie wir oben sagten, illegale Verbindung, in diesem Falle also eine Verbindung des Urnierenganges mit dem zur Urethralwand bestimmten Mesenchym verständlich wird. Die fraglichen Muskelkeime sitzen zur Zeit der Störung ganz fest an ihrem normalen Platze und der Urnierengang legt sich daran fest an, er verwächst mit diesen Keimen ebenso, wie er normaler Weise und an den übrigen Stellen mit den Stellen des Urnierenblastems verwächst; nun sind die Keime nach zwei Seiten verankert, die eine Seite wird unter Zellvermehrung der

Keime nach vorne zur Urethralwand gezogen, die andere Seite wird mit dem Blastem des Genitalstranges am Urnierengange festgehalten und so entsteht durch das divergierende Wachstum eine Verzerrung der Gewebsanlage, die im vorliegenden Falle keinen definitiven Sieg des Urnierenganges bedeutet, weil die abnorme Verwachsungsbreite vielleicht bedeutend war. Dort, wo das divergierende Wachstum aber ein stärkeres und schnelleres ist, z. B. zwischen der Nierenknospe und dem Blastem ihrer Urnachbarn, wird natürlich eine völlige Sprengung des ursprünglichen Zusammenhanges erfolgen müssen. Immer aber wird das Kampfprinzip das gleiche sein und das wird die diffuse Anordnung der Gewebsheterotopie verständlich machen, auch wenn wir nicht die instruktive Form des vorliegenden Falles finden.

Es handelt sich also um eine den gröberen Missbildungen analoge Form einer leichten Gewebsverlagerung, welche mit Versprengung endet. Liegen jedoch nur minimale Verschiebungsgrade vor, so dass nur eine einzige Zelle, und noch dazu eine differenzierte entführt wird, so kann natürlich jede gröbere Störung unterbleiben und die Spur des Weges völlig verloren gehen.

Jetzt hätten wir noch eine Frage aufzuwerfen, deren Beantwortung von grossem Interesse sein würde; sie betrifft die indifferenten Keime. Werden wirklich indifferente Keime versprengt, welche in der Geschwulst die verschiedenen mesodermalen Gewebe ausbilden? Wie oben bemerkt, lässt uns die Geschwulstbetrachtung im Stich; Ribbert leugnet sogar die Differenzierung der Drüsenkanäle aus indifferentem Blastem, welche Verf. mit Willms anerkennt. Auch die Metastasen sind nicht unbedingt beweisend; warum sollten nicht die verschiedensten Zellen emboliert werden, da sie doch wild durcheinander liegen? (Lubarsch, v. Hansemann.) Auch das Stroma der Karzinome und anderer Geschwülste wird embolisch verschleppt. Selbst durch das Auftreten verschiedener Gewebsarten im Rezidiv eines ursprünglich einfachen Tumors wird die Annahme von Wilms nicht bewiesen. Ja es beweist eher das Gegenteil; der Tumor selbst besteht aus den rundlichen Zellen, dem „Keimgewebe“, während die übrigen Gewebe sich gar nicht an der geschwulstartigen Proliferation beteiligen; erst wenn die Mischgewebe von den sarkomatösen Massen oder durch den von ihnen ausgehenden Gewebsreiz und infolge der gesteigerten Blutzufuhr hyperplasieren, erscheinen sie in grösseren Mengen im Tumor eingelagert. Sie selbst sind aber keine Geschwulstzellen, so wenig wie die Muskel-, Knochen- oder Bindegewebszellen in den myo-osteo- oder desmoplastischen Tumoren anderer Art.

Hier also scheitert unsere Wissenschaft, wenigstens können wir vorläufig nicht entscheiden, ob die verschiedenen Gewebsarten aus einem

gemeinsamen „Keimgewebe“ entstehen oder nicht. — Dies freilich ist kein Grund, die Möglichkeit zu bestreiten, denn wir können das „Keimgewebe“ als Ursprungsstätte der Kanälchen kaum leugnen. Was ist denn das rundzellige Gewebe, welches die Kanälchen umgibt? Weshalb liegen denn die zahllosen Kanälchen stets in dem Rundzellengewebe und beteiligen sich ganz zweifelsohne an dem geschwulstmässigen Wachstum? Ja an manchen Stellen überwiegen sie bedeutend die Menge des „Keimgewebes“. Diese runden Zellen, welche an der Peripherie der Neubildung sich ausbreiten, müssen doch in einem Zusammenhange mit der Heterotopie der Gewebe und auch mit den Kanälchen in besonderem Zusammenhange stehen, da zwar auch Mischgeschwülste mit anders geartetem Sarkomgewebe, nicht aber die Kanälchen ohne das „Keimgewebe“ vorkommen. Zuguterletzt finden wir nun noch in unserem Falle von Gewebsheterotopie in der Vagina ebenfalls die Kanälchen teilweise noch in einem rundzelligen Gewebe und in letzterem ebenfalls Stellen, welche einen Übergang in die Kanälchen höchst wahrscheinlich machen. Da nun das Nephroblastem am unteren Abschnitt des Nierenganges ebenfalls ursprünglich den rundzelligen Charakter hat und erst viel später in der Niere die epitheliale Zellform annimmt, so ist der Schluss sehr nahe liegend, dass es damit sowohl in unserem Falle hier, wie in den Tumoren die gleiche Bewandnis hat.

Geben wir nun die Keime teilweise als indifferent zu, nämlich die Zellen, welche Kanälchen, also Epithelien bilden, so dürften wir das Gleiche nicht für andere Zellen, Muskulatur, Knorpel etc. ganz leugnen. Gewiss nicht, aber dadurch kommen wir immer noch nicht zu einem gemeinsamen Mesodermkeime für alle Bestandteile der Heterotopie, sondern jede Zellart kann in einem Jugendstadium für sich vorhanden sein und hiermit sind wir an der Grenze unseres Wissens bezüglich der Versprengung eines gemeinsamen Mesodermkeimes. — Wir bedürfen seiner jedoch durchaus nicht, wie die theoretische und auch die histologische Betrachtung lehren wird und müssen uns damit begnügen, wenigstens für einzelne Gewebe, nämlich das Nephroblastem, Muskulatur, Knorpel (?) wahrscheinlich gemacht zu haben, dass sie durch Verlagerung an der Reifung verhindert oder doch gehemmt werden.

Für unseren Fall käme die Spezialfrage noch in Betracht, ob die Kanälchen und das indifferente Blastem, wie wir es auffassten, dem Nierenblastem oder dem „Zwischenblastem“ entstammt. Im ersten Falle wäre es also versprengt; das wäre gar nicht unmöglich, wenn wir uns auf die frühere Nachbarschaft besinnen und erwägen, dass eine gegenseitige Verlagerung zwischen den Muskelkeimen und Nierenblastemkeimen stattgefunden haben könnte. Immerhin ist die andere Lösung der Frage auch zu erwägen; das „Zwischenblastem“ ist durch die Verwachsung

mit der Muskulatur im Genitalstrang liegen geblieben und differenziert sich zu Kanälen, weil es nicht durch die Gewebsverschiebung zwischen Niere und Urniere zerstreut wird. Eine prinzipielle Bedeutung kommt jedoch dieser Frage nicht zu, weil beide Nephro-Blastemarten eines Ursprungs sind. Es ist nur von Wert, zu wissen, dass ausnahmsweise auch vaginale Geschwülste im Bau denen der Niere nahekommen oder ähnlich werden können, wenngleich anzunehmen ist, dass das physiologischer Weise untergehende Zwischenblastem nicht oft die Proliferationsfähigkeit in dem gleichen Grade wie das Nierenblastem haben wird.

Wenn wir nun schliesslich unsere mesodermalen Gewebsversprengungen betrachten, so erscheint uns die Geschwulstbildung aus ein oder dem andern Bestandteil der zerstreuten Anlage jedenfalls nicht unmöglicher, als aus einem einzigen Keim; ja wir haben ein neues Moment, die Variationen der Mischtumoren zu verstehen, denn nicht nur die Gewebsversprengung selbst kann von Haus aus verschieden ausfallen, sondern es kann sich eine der Zellarten geschwulstartig vermehren, ohne dass die anderen überhaupt in den Tumor hineinbezogen werden, geschweige denn sich an der Geschwulstbildung beteiligen müssen. Wenn nun auch die versprengten Zellen in ihrer Differenzierung gehemmt sind, so ist diese doch nicht aufgehoben, sondern kann, vielleicht verlangsamt, von statten gehen. Schreitet diese Differenzierung allmählich fort, so können schliesslich auch sehr einfache und unkomplizierte Geschwülste im späteren Alter daraus hervorgehen, deren embryonaler Gewebscharakter völlig erloschen ist.

Also diese Momente, Verschiedenheit der Keime und Geschwulstbildung auf verschiedenen Differenzierungsstufen erklären die Variationen der „mesodermalen“ Tumoren. Deshalb müssen wir einen Teil der einfacheren Tumoren, welche aus heterotopem Mesothel oder Mesenchym hervorgehen, ebenso mit den mesodermalen Mischtumoren auf gleiche Stufe stellen, wie wir die einfachen Teratome, z. B. Strumen der Keimdrüsen mit den übrigen Teratomen gleich erachten. Voraussetzung bleibt, dass die einfachen Tumoren an den gleichen Stellen wie die Mischgeschwülste vorkommen, so dass also die Lipome des Uterus wegen ihrer Prädilektion für den Fundus vielleicht auszunehmen wären.

Wir sehen die genannten Fälle von Gewebsversprengung beim Fötus nicht als Typus an, weil es jedenfalls keine engumgrenzten Typen dieser Art gibt; vielleicht sind unsere Fälle sogar Ausnahmen; das wird die Zukunft lehren. — Jedenfalls berechtigt die auffällige Übereinstimmung in der Lage mit der Lokalisation der Mischgeschwülste schon jetzt zu unseren Schlüssen von ersteren auf letztere.

d) Kurze Zusammenfassung über mesodermale Gewebsversprengung.

• Die mesodermalen Mischgeschwülste im Urogenitalsystem sind streng lokalisiert auf Teile, deren Urstätte einen gemeinsamen engen Bezirk am distalen Ende des Urnierenganges betrifft. Dieser Bezirk ist die einzige Stelle, an welcher das Urnierenblastem mit dem übrigen Mesoderm noch unmittelbar verbunden ist in der Zeit, wenn der Urnierengang sie erreicht. Geringe zeitliche oder örtliche Verschiebungen bei der Anlagerung des Urnierenganges haben eine falsche Gewebsverknüpfung, eine Apposition und Vereinigung des Urnierenganges mit Mesodermkeimen zur Folge, welche im Verlaufe der nun erfolgenden normalen Wachstumsverschiebungen am Urnierengang verbleiben, also versprengt werden. Diese illegale Gewebsverbindung kann die verschiedensten Differenzierungsstadien, insbesondere auch differenzierte und mehrere Zellarten zugleich betreffen und wird an der Urstätte der Niere Zellen des Nierenblastems umfassen können, aber nicht müssen, und an der Urstätte des Genitalstranges Zellen des nephrosen Zwischenblastems enthalten können; da jedoch letzteres gewöhnlich untergeht, so erklärt dies die Eigenart der Nierentumoren, aus deren Nephroblastem die bekannten Kanälchen hervorgehen. Eine Beteiligung des Nephroblastems im weitesten Sinne an den Tumoren des Genitalstranges, also Kanälchenbildung ist jedoch möglich. — Eine Versprengung indifferenter Keime mit mesodermaler Totipotenz im Sinne von Wilms ist weder erwiesen noch notwendig; die Versprengung mehr oder weniger differenter Keime ist so gut wie sicher erwiesen.

Die illegale Gewebsverbindung kann, wenn sie grössere Breiten betrifft, zu einer Verzerrung bei dem Auseinanderwachsen der Teile führen, an welcher sich die umgebenden Gewebe beteiligen müssen; wenige oder einzelne Zellen werden ohne eingreifendere Verzerrung der Umgebung versprengt. Durch die Verzerrung der auf der Grenze liegenden Gewebe werden die Keime bei der Versprengung zerstreut, bilden also keinen Herd für sich, sondern können eine grosse Ausdehnung annehmen. Unter allen Umständen sind sie mit dem umgebenden neuen Mutterboden ebenso wie alle übrigen versprengten Gewebsarten organisch verbunden, ohne dass man eine ungewöhnliche Art der Zellverbindung zwischen den versprengten und einheimischen Geweben nachweisen oder auch nur voraussetzen könnte.

Die Keime können, soweit sie etwa indifferent, das heisst nicht voll ausdifferenziert sind, in ihrer Differenzierung durch die ungewöhnlichen Ortsbedingungen gehemmt sein, jedoch sprechen die bisherigen Befunde bei Föten nicht für eine absolute Differenzierungshemmung, sondern nur für eine partielle.

Wie die Lokalisation der Mischgeschwülste für die mesodermale Gewebsversprengung Zeugnis ablegt, ebenso spricht ihr Bau dafür; andere Gewebsarten, welche mit Ribbert erlaubten, die Keimversprengung mit der den Keimdrüsenteratomen zugrunde liegenden Keimen gleichzustellen, sind bisher nicht nachgewiesen. Die Epithelien der Nierentumoren, auch die Hornepithelien, sind nicht ektodermal, sondern mesodermal. Die bisher nachgewiesenen mesodermalen Keimversprengungen, welche uns durch ihre Lokalisation zu Schlussfolgerungen auf die Tumoren berechtigen, sind nicht als Typen anzusehen, vielmehr werden alle Übergänge von der einfachen zu der komplizierten Keimversprengung an der gleichen Stelle möglich sein. Deshalb sind vermutlich auch die einfacheren Tumoren mit ortsfremden Geweben, oder diese allein ohne Tumor mit den komplizierteren Geschwülsten eng verwandt, mit Ausnahme vielleicht der Lipome des Corpus uteri. Quergestreifte Muskulatur kann eventuell durch den Cremaster internus auch ohne Versprengung in den Uterus gelangen. Metaplasie oder Gewebsersatz zu Knorpel und Knochen ist sicher nachgewiesen, zu Fett bisher nicht sicher, zu quergestreifter Muskulatur sicher nicht.

5. Teratome und Teratoide.

a) Das Verhältnis des Teratoms zum Teratoid.

Im folgenden werden wir uns mit den sogenannten Teratomen und verwandten Geschwulstformen beschäftigen müssen, deshalb sei vorausgeschickt, dass hier nach v. Hansemann, Borst u. a. mit Teratom das Dermoidkystom der früheren Autoren, also das Embryom (Wilms) und mit dem Namen Teratoid das Teratom der früheren Autoren (Wilms Embryoid) bezeichnet werden soll. — „Embryom“ ist nicht zutreffend, da die ausgewachsenen Gewebe, insbesondere die Zähne und langen Haare auf ein vorgeschrittenes Alter des abortiven Menschen oder menschlichen Torso hinweisen. Andere Bezeichnungen als Teratom und Teratoid einzuführen, dürfte vorläufig wenig Wert haben.

Der Unterschied zwischen beiden ist ja augenfällig, aber da beide Arten ihren überwiegend häufigen Sitz in den Keimdrüsen haben, da ferner Übergänge zwischen ihnen bekannt sind, so ist ihre Zusammengehörigkeit stillschweigend zugegeben worden. In dem Teratom sehen wir Organbildungen, im Teratoid Tumorenbildung aus den Organanlagen, wohlgemerkt aus dem mehr oder weniger indifferenten Anlagematerial zu den Organen, nicht aus den fertigen Organen. Hat das Teratom erst seine Gewebe und Organe entwickelt, so können diese auch noch einzeln Opfer geschwulstmässiger Entartung werden. Wenn diese Geschwulstbildung auf dem Boden des fertigen Teratoms nun auch durch

den meist hervortretenden Bestandteil nämlich durch das Dermoidkystom fast immer noch als Teratom zu rekognoszieren ist¹⁾, so dürfen wir dennoch den Unterschied zwischen dem Teratoid und dem maligne degenerierten Teratom nicht zu scharf fassen, weil die Geschwulstbildung nicht nur die erste Anlage oder das fertige Teratom, sondern alle Zwischenstufen befallen kann und auch einen indifferenten Teil der Anlage während der ersten Teilungsstadien treffen mag, während ein anderer Teil schon differenziert ist. Dies würde also jene Bastarde ergeben, welche halb Teratom, halb Teratoid sind. — (Keitler [103], Krömer [125]).

Den Ausdruck Dermoidkystom kann man, wie eben gezeigt, beibehalten aber nicht als Bezeichnung des Ganzen, sondern als den dermoidalen Anteil des Teratoms, sofern er wie gewöhnlich ein Kystom bildet. Wenn man dem Zufall den Anblick kleiner Teratome verdankt, und mikroskopisch fast ausschliesslich normale Gewebsanlagen findet, so begreift man in der Tat nicht, was uns heute noch veranlassen könnte, sie den Tumoren einzureihen. Ihre althergebrachte Stellung unter diesen verdanken sie bekanntlich nur ihrem Umfang, welcher, wie ebenfalls sattsam bekannt, nur aus der Retention des Talges und der Ansammlung von Haaren resultiert. Aber weder Haare noch Talg sind die Kennzeichen der Geschwulstbildung; wenn wir aber auch noch soweit entfernt sind, die „Geschwulst“ einwandsfrei zu definieren, so viel wissen wir doch, dass die Retention von Sekreten uns nicht berechtigt, sondern nur die mikroskopisch nachweisbare Proliferation über Mass und Ziel uns erlaubt, von „Geschwulst“ zu sprechen und deshalb ist das Teratom an sich ebensowenig eine Geschwulst, wie eine Hydrocele, vorbehaltlich dass in der Wandung beider ein Tumor entstehen kann.

In dem Teratom entsteht aber nicht immer ein Tumor, ja es kommt nicht immer zu besonderer Hyperplasie, und wenn der ektodermale Bestand im Hintergrunde steht, fehlt sogar der Umfang, welchem es die veraltete Stellung verdankt. Verf. verdankt Herrn Dr. Fleischlen einen Fall, in welchem bei einer 60 jährigen Frau das Teratom trotz mannigfacher Organanlagen mit dem umgebenden Ovarium zusammen noch nicht die Grösse einer Kirsche erreicht, weil Haut, Talg und Haare darin fehlen.

Aber selbst wenn die Teratome häufig maligne entarteten, eine Geschwulst sind sie an sich dennoch ebensowenig wie irgend ein Organ,

¹⁾ Aus Prof. Mackenrodt's Klinik hatte ich Gelegenheit, ein grosses Dermoidkystom des Ovarium zu untersuchen, welches reichliche Mengen Talg und Haare enthielt, dessen Wand jedoch völlig von alveolären Karzinom durchsetzt ausser einem mehrschichtigen Oberflächenepithel keinerlei teratomatöse Bestandteile aufwies.

welches zu Tumorbildung besonders neigt oder wie ein Mensch aus einer zu Tumorbildung geneigten Familie.

Müssen wir also nach dem oben Gesagten annehmen, dass Teratom und Teratoid beide Produkte ein und desselben Keimes sind, so ist das Teratom keine Geschwulst sondern ein Teilindividuum, in welchem das „Prinzip der Richtung“ oder die „Gestaltungsdominanten“ Reinkes noch zum Teil herrschen, aber nicht frei walten und gestalten können, weil sie in Konflikt geraten mit den Einflüssen der fremden Umgebung oder mit einfacheren Worten das Teratom ist das einfache normale Entwicklungsprodukt dieses Keimes, normal, soweit es die Umstände erlauben; während das Teratoid eo ipso eine Geschwulstbildung aus diesem indifferenten Keime oder einem Keimteile ist, in welchem also das „Prinzip der Richtung“ von vornherein durch den unbekannten Anstoss, welcher der Geschwulstbildung zugrunde liegen muss, aufgehoben wird, so dass ein morphologisches Chaos entsteht. Das betrifft nun zwar die Teratome und Teratoide, auch wenn wir gänzlich abgesehen von der Art des ihnen zugrunde liegenden Keimes, aber es ist doch wohl nötig, die Stellung der beiden Wunderbildungen zueinander zu erkennen, wenn wir ihre Herkunft erörtern wollen. Wir betrachten also das Teratom als einen Torso oder richtiger als Teilindividuum und hoffen, dass es diese Stellung endgültig einnehmen wird ¹⁾.

Diese Stellung ist nun durchaus nicht alleinstehend, sondern unterscheidet sich nur stufenweise von sämtlichen bisher genannten Gewebsversprengungen. Wenn die mesodermale Keimversprengung zu einer ungestörten Differenzierung kommt, ohne von einem Anstoss zur Geschwulstbildung überrascht zu werden, so stehen diese differenzierten Gewebe zu den mesodermalen Mischgeschwülsten genau in dem gleichen Verhältnis wie das Teratom zum Teratoid. Durchaus nicht anders verhält sich eine versprengte Insel der Uterusschleimhaut bei ungestörter Reifung zum Adenomyom oder zum Karzinom.

Man könnte einwenden, dass man häufig Teratome, viel häufiger als Teratoide, dagegen mesodermale Keime in normaler Reife überhaupt kaum antreffe. Das stimmt zwar nicht ganz, da schon quergestreifte Muskulatur, Knochen usw. auch die bei Föten genannten Versprengungen nachgewiesen wurden ohne Tumorbildung, aber zweifellos kommen diese

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Schon Arnsperger (7) hat den Versuch gemacht, die Teratome von den Teratoiden zu trennen, kommt aber zu der Ansicht, dass möglicherweise zwischen beiden eine verschiedene Abkunft im Keime liege. Dagegen unterscheidet Askanazy neuestens die Teratome als angeborene Entwicklungsprodukte einer Keimzelle von den Teratoiden, welche erst im späteren Leben aus denselben aber indifferent gebliebenen Keimen entstehen, also in ähnlicher Weise wie ich, freilich ohne die Tumorbildung von der einfachen Ausreifung der indifferenten Keime zu trennen.

Dinge sehr viel häufiger vor, als man bisher ahnt, so dass wohl nur ein Bruchteil von ihnen geschwulstmässig entartet, wenn anders man die Befunde des Verf. nicht als unerhörte Glücksfälle ansehen will in Anbetracht der grossen Seltenheit mesodermaler Mischtumoren. Andererseits würden die Teratome an weniger exponierten Stellen und ohne das Dermoidkystom ebensowenig auffallen.

b) Die Hypothesen der embryonalen Teratomanlage.

Nachdem wir von den einfacheren, im späteren Fötalleben versprengten Geweben über die Versprengungen von Teilen der Organanlagen zu den weniger differenzierten Keimen der Mischgeschwülste übergegangen sind, haben wir jetzt noch die Frage zu erledigen, ob auch in noch früherer Zeit Versprengungen vorkommen, zumal solche, welche als Teratomkeime angesehen werden könnten. Die Befunde bei Embryonen sind bisher so unbedeutend, dass wir ihnen noch kein grosses Kapitel widmen können, jedoch ist es nach den bisherigen Erfolgen nur eine Frage der Zeit, bis wir auch diesen Anomalieen durch Befunde gerecht werden. Vorläufig sind wir also auf Hypothesen angewiesen.

Wenn wir einen flüchtigen Rückblick auf die bisher geschilderten embryonalen Gewebsversprengungen werfen, so dürfen wir nicht ausser acht lassen, dass wir bestimmte Arten an bestimmte Regionen gebunden sahen und dürfen daraus schliessen, dass gewisse Entwicklungsphasen zu Störungen des normalen Zusammenhanges bei den Gewebsverschiebungen besonders disponiert seien. — Wir werden daher auch in der früheren Entwicklung auf gleiche Bedingungen zu achten haben. — Diese Annahme wird sehr bestärkt durch den grossen Unterschied zwischen den mesodermalen Mischgeschwülsten und den Teratomen, wenn wir die embryonale Anlage der letzteren voraussetzen dürfen. Auch die Teratome haben ihre klassische Prädilektionsstelle und ihren, wenn auch wechselnden, aber doch durchschnittlich so eigengearteten Bau, dass man sie als eine Klasse für sich hinstellen muss, zu welcher von den bisher besprochenen Tumoren eine Kluft führt. Es soll damit gesagt werden, dass wir zwischen den mesodermalen Mischtumoren der Niere, der Cervix und Vagina und den Keimdrüsenteratomen, welche ihnen an Kompliziertheit am nächsten stehen einen gewaltigen Unterschied finden, nämlich in den Organanlagen und in der Vielseitigkeit der teratomatösen Gewebe. Wenn beide Arten von Mischgeschwülsten, die teratomatösen und die mesodermalen aus zwei Arten von Keimversprengung hervorgehen, so müssen diese zeitlich weit auseinanderliegen. Zwischenstufen sind nicht bekannt. Selbst wenn die beiden Geschwulstarten sich in einzelnen Exemplaren ähneln, so beweist das durchaus

nichts für fließende Übergänge in den beiden Arten der Keimversprengung, da im Tumor die Potenz der Keime gar nicht immer zum Ausdruck kommt. Vergleichen kann man daher nicht die Teratoide mit den mesodermalen Geschwülsten, sondern höchstens die Teratome mit den nicht geschwulstartig veränderten, allenfalls hyperplastischen Mesodermversprengungen, die wir jedoch vorläufig nur bei Föten kennen. Dieser Unterschied freilich ist überzeugend. — Liegt also zwischen den beiden Arten der Keimversprengung im Genitalgebiet eine Zeitpause, eine von Versprengungen typischer Art wenig oder garnicht heimgesuchte Entwicklungszeit, so beweist das, dass die Versprengungen ihre Entstehung keiner Ausschaltung, „primären Differenzierungshemmung“ sondern schwierigen Etappen lokaler Entwicklungsvorgänge verdanken.

Wir erkennen also hieraus, dass auch in der ersten Entwicklungszeit die Störungen an gewisse Entwicklungsvorgänge gebunden sind, wahrscheinlich auch an besonders schwierige Grenzverschiebungen. Eigentlich ist diese Annahme selbstverständlich, denn wenn die Disposition zu abnormen Gewebsverlagerungen im frühesten Embryonalleben andere Ursachen hätte, als später, wenn also die Gewebsverschiebungen weniger starren Gesetzen unterworfen wären, so würden Versprengungen in der Häufigkeit, wie sie im späteren Fötalleben erfolgen, überhaupt keine normale Entwicklung ermöglichen. Denn wenn in später Entwicklungszeit eine versprengte Zelle ein belangloses Ereignis sein kann, so ist sie in der Frühentwicklung monströs, weil sie ganz andere Qualitäten hat. — Zunächst wäre aber zu erörtern, ob in so früher Zeit überhaupt Keime versprengt werden und ob die Teratome etwa auf diesem Wege zu erklären sind.

Nachdem in früherer Zeit die Teratome aus Eizellen, Keimzellen abgeleitet wurden, haben in neuerer Zeit hauptsächlich durch die Initiative von Marchand (138) und Bonnet (29) die Autoren ihr Augenmerk mehr auf die Versprengungen im frühesten Embryonalleben gerichtet.

Die eine Hypothese Marchand-Bonnet lautet, dass sich aus ein oder mehreren dem Embryo einverleibten, befruchteten Polzellen Teratome entwickeln könnten; die Hypothese stützt sich auf Asshetons (11) Befund einer Polzelle zwischen den Blastomen eines Kaninchenkeimes, ist aber von Wilms zurückgewiesen worden, weil in dem Ovarium Teratome in grösserer Anzahl vorkommen, als Polzellen vorhanden zu sein pflegen. — Wenn nun auch fünf und sechs, ja elf Teratome bei einem Individuum beobachtet sind (Wilms [290], Hofmeier [90], Wulkow [294]), während die Eier der Wirbeltiere in der Regel nur zwei, höchstens drei Polzellen liefern, so ist diese Hypothese

doch aus diesem Grunde noch nicht als beseitigt anzusehen, weil vielleicht jede Polzelle Zwillings-, Drillings- überhaupt Mehrlings-Teratome hervorbringen könnte; freilich ist hiermit zugunsten der Hypothese nichts Positives ausgesagt. Die Polzellenhypothese erklärt aber nicht die charakteristische Imitation der oberen Körperhälfte in den Keimdrüsenteratomen, da doch in anderen ähnlichen Bildungen eine umfassendere Potenz nachgewiesen ist (Foetus in foetu).

Fischel (57) macht gegen die Hypothese den Einwand, dass die nur der Rindenpartie des Eies entstammenden Richtungskörper qualitativ und quantitativ zu gering seien, um eine mehrfache Teilung und eine vielseitige Differenzierung an ihnen voraussetzen zu dürfen.

Hieran schliesst sich die Hypothese der Blastomerenverlagerung bzw. einer verspäteten Blastomerenentwicklung; anfangs an die Namen von Roux (227), Klaussner (106), Marchand, Bonnet geknüpft ist diese Hypothese neuerdings von Beard (18) auf andere Bahnen gelenkt. Beard geht von der Voraussetzung aus, dass jede Blastomere oder Keimzelle befähigt ist einen Embryo zu liefern, dass jedoch meist nur eine Blastomere durch ihre Lage dazu ausersehen ist, während die übrigen Keimzellen in die Keimdrüsen des Embryo aufgenommen werden, wodurch eine Kontinuität der Keimzellen von Generation zu Generation gewährleistet wird. Die Mehrzahl der Blastomeren dienen somit der kontinuierlichen Fortpflanzung, nicht dem Aufbau des Embryo; sie wandern in den Embryo an die Stellen seiner Keimdrüsen, wo sie gewissermassen zu Gäste leben, können sich aber auch verirren und dann Teratome oder andere Tumoren bilden.

Die Hypothese von der Kontinuität des Keimplasmas ist nicht neu; Galton, Rauber, Haeckel hatten sich schon für die Trennung des Metazoenleibes in einen somatischen und sexuellen Anteil ausgesprochen, Nussbaum gab 1879 zuerst bekannt, dass man die Geschlechtszellen von den somatischen von vornherein unterscheiden könne; ihm folgten Boveri u. a. — Eine besondere Ausbildung fand die Lehre durch Weismann; ihm hat sich auch Waldeyer (279), dessen ausführlicher Darstellung diese Daten entnommen sind, kürzlich angeschlossen. Man kann demnach wohl sagen, dass die Hypothese von der Zusammensetzung des tierischen Körpers aus zwei ursprünglich verschiedenen Anteilen, einem individuellen, sterblichen und einem generellen, unsterblichen auf gutem Grunde steht, für niedere Tiere sogar als erwiesen anzusehen ist, dass sie also den Teratomhypothesen auf embryonaler Grundlage eine Stütze gibt, insofern sie die Bildung der Urgeschlechtszellen, also die Anlage des wesentlichsten Keimdrüsenbestandteiles mit einer frühzeitigen Abtrennung von den somatischen Blastomeren einhergehen lässt. Hier wäre also ein Moment gegeben, wo

zwischen den Urgeschlechtszellen eine somatische Blastomere festgehalten und mitgenommen wird an die Stellen der Keimdrüsen. So versucht Marchand die Häufigkeit der Keimdrüsenteratome zu erklären. Aus der kurzen Angabe Marchands geht nicht klar hervor, dass er eine somatische Blastomere meint, aber seine ganze Anschauung macht dies selbstverständlich und das unterscheidet also seine Meinung wesentlich von der Beards, welcher die Urgeschlechtszellen als die Teratomkeime ansieht.

Beard glaubt nun die Marchand-Bonnetsche Teratomhypothese zu widerlegen mit der Annahme, dass nur eine einzige somatische Blastomere vorhanden sei, also nur eine Blastomere den somatischen Embryonalteil liefere; demnach könne keine somatische Blastomere versprengt werden. — Die grundlose Voraussetzung Beards angenommen, wäre doch nicht zu übersehen, dass auch den nächstfolgenden Zellgenerationen dieser einen somatischen Blastomere die Fähigkeit der Dreikeimblätterbildung zukommt, so dass durch angenommene Ausschaltung einer Tochter- oder Enkelzelle der einzigen somatischen Blastomere die Hypothese Marchand-Bonnets immer noch zu Recht bestünde. — Man kann dies sehr wohl annehmen, wenn man bedenkt, dass Spemann selbst noch aus der halben Gastrula von Triton einen ganzen Embryo erzielen konnte. Will man nun mit Beard den Namen „somatische Blastomere“ nur für die vorausgesetzte einzige reservieren, so bedarf man nur einer Umänderung des Namens „Blastomere“ in der Marchand-Bonnetschen Hypothese, um dieser ihr Recht zu geben. Es soll nicht versäumt werden hier auf die Zweideutigkeit oder auch Vieldeutigkeit des Wortes „Blastomere“ mit Nachdruck hinzuweisen. Es ist Sache der Anatomen und Biologen die Nomenklatur der embryologischen Frühstadien zu präzisieren und es soll ihnen auch nicht vorgegriffen werden, aber das nachdrückliche Verlangen nach einer nominalen Unterscheidung der Zellen des Morulastadiums von den nachfolgenden Generationen bis zu den Keimblätterzellen kann den Pathologen ebenfalls zugute kommen. Vorläufig kann sich nur der Spezialist in der Teratomfrage orientieren, wenn einige Autoren (z. B. Wilms) unter Blastomere nur Furchungszellen, andere mit Bonnet darunter auch noch Zellen des Dreikeimblätterstadiums verstehen¹⁾.

Wenn auch durch die weitere Fassung des Wortes „Blastomere“ vielleicht absichtlich ein grösserer Spielraum gelassen ist, so kann sie doch das Verständnis erschweren; eine Begrenzung der „Blastomere“ auf das Morulastadium kann nur die gegenseitige Verständigung fördern. Wenn wir nun Beards Teratom-Hypothese selbst prüfen, so macht sich ein besonderes Bedenken geltend in der eigenen Annahme des Autors,

1) Die bei niederen Tieren angewendete Unterscheidung von Makro-, Meso- und Mikromeren gilt nicht für höhere Tiere.

dass seine sexuellen Blastomeren nur Geschlechtszellen bilden, jedoch keine anderen embryonalen Gewebe, also keine somatischen Gewebe. Erst nach wiederholter Teilung bis zu reifen Eiern und nach Befruchtung sind die sexuellen Blastomeren normalerweise zu dieser Leistung befähigt; demnach müsste man, um Beards Hypothese zu halten, die Annahme hinzufügen, dass diese Fähigkeit auch durch abnorme Reize erworben werden kann und mit dieser notwendigen Annahme stellen wir uns zugleich wieder auf den Boden der alten ovulogenen Teratomhypothese; denn es kommt ziemlich auf ein und dasselbe hinaus, ob wir der Urgeschlechtszelle, oder den Oogonien, Oocyten oder dem reifen Ei ohne Befruchtung die Fähigkeit zugestehen auf abnorme Reize mit tridermalen Bildungen zu antworten. Andererseits wird die ovulogene Hypothese durch Beards Hypothese nicht berührt, da es für erstere gleichgültig ist, ob die Eizellen von somatischen oder besonderen sexuellen Blastomeren abstammen. Beachtenswert bleibt demnach an Beards Ausführungen für die ovulogenen Hypothesen nur sein Hinweis auf die mögliche Verirrung sexueller Blastomeren während ihrer „Wanderung“ an die Stellen der Keimdrüsen zur Erklärung der extraovariellen Teratome. Freilich darf man sich diese Wanderung nicht allzu ausgiebig vorstellen; es dürfte vielleicht mehr auf eine Umwachsung der sexuellen Blastomeren von seiten des Embryo hinauskommen. Wenn hierbei eine sexuelle Blastomere sich verirrt, so hätten wir daraus wohl eher die Bildung überzähliger Keimdrüsen zu erwarten. — Verirrt sich aber eine sexuelle mit einer somatischen Blastomere zugleich, so könnten daraus wohl Teratome überzähliger Keimdrüsen entstehen.

Im ganzen kann man also Beards Hypothese als eine unfreiwillige Modifikation der ovulogenen Teratomhypothesen ansehen.

c) Die Befunde an Embryonen.

Wenden wir uns also der Blastomerenhypothese in ihrer ursprünglichen Gestalt zu und vergleichen ihre Chancen mit denen der ovulogenen Hypothesen, so haben wir über embryonale Befunde zugunsten der einen wie der anderen wenig zu sagen.

Die Hemmung in der Blastomerenentwicklung ist bekanntlich von Roux bei Froschlarven entdeckt worden; er sah weniger differenzierte Zellen ähnlich den Furchungskugeln zwischen den Kleimblättern liegen und sprach sie als verirrte Keime an, die eventuell später Geschwülste der Ovarien bilden könnten. — Klaussner war wohl der erste, welcher diese Hypothese aufgriff und solche Keime, da sie zur Produktion der verschiedensten Gewebe fähig seien, zur Erklärung der Polymorphie der Teratome („Dermoide“) heranzog. — Marchand hat dann als erster die Blastomerenverlagerung für die Genese der Teratome und Teratoide

überhaupt durchgeführt und sie den fötalen Inklusionen zur Seite gestellt durch die Annahme eines abgeschnürten Segmentes bzw. einer Furchungskugel eines späteren Teilungsstadiums. Bonnet zieht ausser den Befunden von Roux noch einen Befund Keibels (102) als Blastomerenversprengung zur Hilfe, welchen Keibel als Entodermcyste im Mesoderm eines Schweinsembryo im Primitivstreifenstadium beschrieben hat; weder Keibels noch Bonnets Deutung sind beweiskräftig und ausserdem fragt sich noch, wieweit Bonnet in diesem Falle mit der Bezeichnung „Blastomere“ gehen will. — Ebensogut könnte Verf. eine höchst wahrscheinlich entodermale kleine Epithelcyste in der Milz (s. Fig. 25), welche er beim Schweinsembryo gefunden, als Blastomere auffassen. Besser tut man jedoch, solche unaufgeklärten Fälle vorläufig ausser Spiel zu lassen. Jedenfalls ist unser Fall, wie wir weiter unten noch sehen werden, keinesfalls geeignet, die Teratomentstehung aus einzelnen Keimblattversprengungen zu stützen¹⁾.

Erwähnenswert sind ferner für unsere Frage Barfurths (16) Experimente; Barfurth hat in der Gastrula des Froschembryo durch Nadelstiche einen ektodermalen Zellkomplex gebracht; Barfurth sagt, dieses „Intraovat“ habe sich zu einer kleinen „Morula“ entwickelt. Es handelt sich hier offenbar um einen äusserlichen Vergleich mit der Morula, jedoch ist die erfolgreiche Weiterentwicklung der losgerissenen Ektodermzellen bemerkenswert genug. Hiermit sind, wie ich glaube, die Befunde ziemlich erschöpft, auf welche sich die Blastomerenhypothese stützt. Demgegenüber bedarf die ovulogene Teratomhypothese nur zur Erklärung der sehr seltenen extraovariellen Tumoren einer Annahme der Keimversprengung. Geyl (74) war, wie es scheint, der erste, welcher in diesem Sinne auf die von Nagel (172) und Minot (171) beschriebene Ureierversprengung hingewiesen hat. Für einzelne Teratome ausserhalb der Keimdrüsen sind bekanntlich überzählige Ovarien und Hoden in Anspruch genommen worden und für die den Ovarien dicht benachbarten Teratome genügt auch das Übergreifen der Ovarialsubstanz auf die Ligamente (Aschoff [9], R. Meyer [174]). Geys Hypothese geht aber auf einzelne versprengte Ureier zurück, Zellen ähnlich den Primordialeiern, welche Nagel bei menschlichen Embryonen beiderlei Geschlechts von 11 bis 20 mm Länge in der Epithelverdickung der Urnierenfalte im Bereiche der oberen Urnierenhälfte beschrieben hat. In einer späteren Arbeit beruft sich Nagel (173) auch auf ähnliche Befunde Minots. In der Tat hat Minot auch bei jungen Hühner-

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Kürzlich fand ich bei einem 18,5 mm langen menschlichen Embryo eine epitheliale Cyste im Hilus der Keimdrüse zwischen Blutgefässen, welche sie von den Urnierenglomeruli scheiden; vorläufig kann ich diesen Befund hier nicht als beweisend anführen.

embryonen in der Splanchnopleura ureierähnliche Zellen beschrieben, er ist aber geneigt, diese Erscheinung auf Zunahme des Zellsaftes bei der Zellteilung zurückzuführen. — Auch die von Rückert (228) bei *Pristiurus* und von Mihálikowics (170) bei *Selachiern* sowie die von Hoffmann (89) bei Vögeln (im Mesothel des embryonalen Darms) noch vor der Differenzierung von Ureiern beobachteten ureierähnlichen Zellen sollen vergänglicher Natur sein. Geyls Annahme ist als eine Vorläuferin der Beardschen Annahme von der Verirrung der sexuellen Blastomeren zu betrachten; vom Standpunkte der vergleichenden Anatomie sind diese Hypothesen durchaus zu rechtfertigen, da die Geschlechtszellen bei den Poriferen im Körperparenchym zerstreut, bei den Cölenteraten ebenfalls in verschiedenen Körpergegenden gefunden werden und auch neuerdings Schmidt (242) bei *Haifischembryonen* aberrante Ureier zwischen den Zellen des Urnierenganges gesehen hat¹⁾. — Ob die ureierähnlichen Zellen Nagels beim Menschen jedoch Ureier sind, ist freilich sehr fraglich, aber die Möglichkeit der Urgeschlechtszellenverlagerung im Sinne Beards oder von Keimzellen späterer Generation ist denkbar, so dass die vorliegenden Befunde an niederen Tieren jedenfalls für die ovulogene Herkunft extraovarieller Teratome den gleichen Hypothesenwert besitzt wie unsere geringfügigen Kenntnisse über Blastomerenverlagerung für die Marchand-Bonnetsche Hypothese. In diesem Punkte verglichen, halten sich beide Hypothesen die Wage; sie beweisen wenig oder leider vorläufig garnichts.

d) Die Lokalisation der Teratome als Zeugnis für ihre Herkunft.

Vergleichen wir auch hier wieder die beiden Arten von Hypothesen, so könnte es scheinen als ob hier die ovulogenen Hypothesen einen Vorzug hätten, da sie nur die wenigen extraovariellen Teratome zu erklären brauchten; in der Nähe der Keimdrüsen macht dies kaum Schwierigkeiten und für die ferner gelegenen Teratome käme Beards Versprengung der Urgeschlechtszellen in Frage; wenn diese aber nicht einmal an normaler Stelle sich gleich den somatischen Blastomeren Beards differenzieren können, warum dann an fremden Stellen? — Eher würde man, wie gesagt, eine überzählige Keimdrüse daraus herleiten können. Die somatischen Blastomeren und die ihnen folgenden Zellgenerationen haben wenigstens den Vorzug, dass sie von Haus aus zur Differenzierung befähigt sind, also gar keines besonderen Anstosses zur Teratombildung benötigen. Im Gegenteil, wenn sie nicht eine

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Böhi (Gegenbauers *Morphol. Jahrb.* Bd. 22, Heft 3) bestätigt nach Untersuchungen an Salmoniden das Vorkommen von „extraregionalen“ Keimzellen auch noch nach Sammlung zu einem „Keimlager“.

gewisse Hemmung durch die Versprengung erföhren, würden sie ja schon mit dem Fötus ausreifen.

Die Häufigkeit der Keimdrüsenteratome suchte Bonnet zu begründen mit der ursprünglichen Grösse der embryonalen Urogenitalanlage, deren grösster Teil in den Keimstöcken aufgehe. Bonnet bildet zum Beweise dessen die Urnieren des Schweines ab, welche bekanntlich sehr gross sind; es handelt sich jedoch garnicht um die definitive Grösse der Urniere, sondern es kann nur die ursprüngliche Anlage der Urniere, ja genau genommen nur das noch nicht differenzierte Material zur ursprünglichsten Urnierenanlage bei der Einverleibung versprengter Blastomeren in Frage kommen, also ein Embryonalstadium, in welchem das Urnierenblastem einen verschwindend geringen Platz einnimmt. — Die Tube und das Ligamentum latum sind überdies die Stätte, welche früher das Urnierengebiet ausmachten, vom Ligamentum infundibulo-pelvicum bis zum Ligamentum rotundum herunter; die Keimdrüsen haben nur einen anfangs geringen räumlichen Anteil an der Urniere. Die Zahl der Teratome an den genannten Stellen ist aber verschwindend gering gegenüber denen des Ovariums; an der Tube kennen wir nur wenige Fälle (Ritschie (220), Shouwman (250), Pozzi (205), Jacobs (93), Orthmann (184 und 184a), am Ligamentum rotundum nur zwei Fälle, Fischer (58), Cushing (44) und von den Teratomen des Ligamentum latum ist es in den meisten Fällen fraglos, dass sie aus dem Beckenbindegewebe (Sänger [235]), sekundär zwischen die Blätter des Ligamentes eingewachsen sind oder gar vom Ovarium stammen, wie z. B. Bolzanos (27) Fall.

Die Vorliebe der hypothetischen Blastomeren für die Ovarien kann somit durch Bonnets Erklärungsversuch nicht geklärt erscheinen. Man hat auch versucht, der scheinbar unerklärlichen Vorliebe der Blastomeren für die Keimdrüsen durch die Annahme abzuhefen, dass die Ovarien einen besonders günstigen Nährboden für die Weiterentwicklung der embryonalen Keime abgäben; Traina (265) hat dieses erwogen auf Grund seiner Transplantationsresultate mit embryonalen Geweben am Meerschweinchen, welche im Ovarium erfolgreich waren, jedoch im Hoden, Schilddrüse, Bauchhöhle und subkutan versagten. Dieses Moment, wie überhaupt sekundäre Beeinflussung der hypothetischen Keime wäre wohl geeignet die vielen Differenzen zwischen den Teratomen der männlichen und weiblichen Keimdrüsen zu erklären; andere Autoren haben jedoch in den Ovarien keinen besonders guten Nährboden bei ihren Experimenten entdecken können (Galeotti und Villa Santi), und so dürfen wir auch diesen Erklärungsversuch als gescheitert ansehen. Die Unterschiede zwischen den Hoden und Ovarialtumoren lassen sich nun sehr wohl sekundär erklären; je bedeutsamer

jedoch gerade die Unterschiede zwischen den Teratomen beider Geschlechter sind, desto geringer wird die Aussicht, beiden eine gemeinsame besondere Nutritionsfähigkeit gegenüber anderen Körperstellen zuzuschreiben, zumal die Voraussetzung vom schlechten Nährboden gelegentlich durch Teratomfunde an den unglaublichsten Stellen Lügen gestraft wird. Nein, wenn wir schon eine Keimversprengung annehmen, so bleibt uns gar nichts übrig als den Geschlechtsdrüsen eine besondere lokale Disposition einzuräumen und dem wird nach meiner Ansicht vollauf Genüge getan durch Marchands oben erwähnte, in ihrer Bedeutung bisher stark unterschätzte Hypothese von der Einverleibung der Blastomeren bei der ersten Ablösung der Urgeschlechtszellen. Durch diese Hypothese schliessen wir die Teratomenese durchaus den übrigen Keimversprengungen an, wodurch nicht nur die Einheitlichkeit in der Lehre von den Keimversprengungen gewahrt und ihr in gewisser Hinsicht ein Schlussstein gesetzt wird, sondern auch die Vorliebe der Teratome für die Keimdrüsen erklärt wird. — Je frühzeitiger wir mit Waldeyer nach Analogie bei niederen Tieren die Absonderung der Urgeschlechtszellen ansetzen, desto verständlicher wird die Universalität der mit ihnen versprengten Keime, eventuell der Blastomeren. Aber auch hier gilt, was wir für die Mischgeschwulstkeime sagten: „Alles fliesst“; deshalb ist es sehr wohl möglich, dass bei der Absonderung der Urgeschlechtszellen somatische Zellen von verschiedenem Differenzierungswerte mit ihnen verlagert werden, so dass wir auch hier auf eine Verschiedenheit der Teratome schon im Keime im Sinne Bonnets rechnen dürfen. Das Wesentlichste scheint aber doch zu sein, dass man zwar verschiedenwertige Keime annehmen darf, dass man aber zur Erklärung der strengen Lokalisation der Teratome auf einen einheitlichen Versprengungsmodus zurückgreift, d. h. dass sich eine genau bestimmte Etappe in der Keimdrüsenentwicklung finden muss, in welcher sich Schwierigkeiten bei der Absonderung von den Grenzgeweben gelegentlich ergeben können und das kann keine andere Etappe sein als die von Marchand vorausgesetzte; denn nachher kommt weder eine besondere Gewebsverschiebung der Keimdrüsen noch kommen in späteren Stadien Blastomeren in Betracht. Solange wir die mechanischen Vorgänge bei der Urgeschlechtszellenabsonderung nicht kennen, hat es natürlich keinen Zweck den Vorgang der Versprengung genauer zu illustrieren; die innige Nachbarschaft der sexuellen und somatischen Blastomerenarten und der Zwang einer Grenzverschiebung infolge lebhafter Zellvermehrung der somatischen Blastomeren bei relativer Ruhe der sexuellen Blastomeren macht das Vorkommen von Unregelmässigkeiten an der Grenze hinreichend wahrscheinlich. —

Besonders interessant ist das Vorkommen von Teratomen in über-

zähligen Keimdrüsen; wir würden dieselben als eine gemeinsame Versprengung von Urgeschlechtszellen oder allgemeiner von Zellen der Keimdrüsenanlage mit somatischen Blastomeren im allgemeinsten Sinne des Wortes auffassen. Wir erblicken darin einen ähnlichen Vorgang wie in dem oben geschilderten Fall von mesodermaler Gewebsversprengung in der fötalen Vagina; bei der Grenzverschiebung haftet eine somatische Blastomere oder mehrere ihrer Nachkommen teilweise zwischen den Urgeschlechtszellen, sie überragen die Grenzlinie, in welcher die Verschiebung und Absonderung voneinander statthabte; hierbei wird der fragliche Zellenkomplex nach der einen und der anderen Seite gezerzt, die normale Verschiebung wird also verhindert, dabei können Zellen völlig ins feindliche Lager hinübergezogen werden, es können aber auch die beiden fälschlich miteinander verankerten Zellarten auf der Grenze liegen bleiben, also von beiden Mutterböden abgetrennt werden. — Wie viele extraovarielle Teratome mit Eierstocksubstanz versehen sind, weiss man nun nicht; es ist jedoch nicht erforderlich, alle Tumoren in dieser Weise zu deuten, da auch die von den Keimdrüsen mitgerissenen Blastomeren im weiteren Verlaufe der Verschiebungen liegen bleiben können.

Die genitalen Teratome nahe den Keimdrüsen bedürfen keines besonderen Kommentars und für die ferner liegenden sei nur daran erinnert, dass die Halsgegend des Embryo den Keimdrüsen nicht ferner liegt als später die Tube oder der Samenstrang. Wenn wir Urnierenkanälchen im hinteren Mediastinum finden, können uns auch Teratome daselbst nicht überraschen.

Zuzugeben ist jedoch, dass wie die mesodermalen Mischgeschwülste der Kopfdrüsen ihre eigene Versprengungsursache aufweisen müssen, so auch die Teratome der Steissgegend ihre Keime unabhängig von der Urgeschlechtszellentrennung beziehen können. Das beeinträchtigt die Entscheidung unserer Frage in keiner Weise; höchstens spricht das Vorkommen von Teratomen an diesen Stellen mit ziemlicher Deutlichkeit gegen die ovulogene Genese, da eine Beziehung der Sakralgegend, welche bekanntlich ebenfalls eine Disposition zu Teratomen hat, zu den Keimdrüsen überhaupt nicht besteht. So sehen wir also auch bei den Teratomen, dass ihre Lokalisation durchaus für eine Keimversprengung spricht und wenn diese Lokalisation nicht ganz so strenge scheint, wie bei den mesodermalen Mischgeschwülsten, so trügt der Schein. Die Niere und Vagina sind ebenfalls sehr weit voneinander entfernt und doch mussten wir ihre Mischtumoren auf ein- und dieselbe Entwicklungsstörung zurückführen. Die Keimdrüsen und die Brustorgane stehen sich aber in der Zeit, wo die Keimversprengung für die Teratome in Frage kommt, ebenso nahe wie ursprünglich Niere und Vagina.

e) Der Bau der Teratome als Zeugnis ihrer Genese.

Klaussner und Bonnet sind der Meinung, dass die „Blastomeren“ je nach der Zeit, aus welcher sie stammen, die verschiedensten Zellen- und Gewebelemente, ja wenn sie aus sehr früher Zeit stammen, Organe und Organkomplexe, oder sogar ein Embryorudiment liefern können. Die Mannigfaltigkeit der Teratome wäre hiermit zur Genüge erklärt, es bleibt jedoch auffallend, dass die meisten Teratome dreiblättrige Produkte, ja sehr oft Organkomplexe erkennen lassen, während die bidermalen und monodermalen Tumoren viel seltener sind. Nun gibt es zwar auch zweifellos Teratome und Teratoide, in welchen die Produkte von nur zwei oder einem Keimblatte oder gar nur einzelne Gewebe gefunden werden und bei diesen Fällen ist die Aufgabe sehr schwer zu entscheiden, aus welcher Art „Blastomeren“ sie hervorgegangen sein sollten. Man muss jedoch stets sich eingestehen, dass die Produkte aus verlagerten Keimen nicht deren ganze ursprüngliche Potenz zu verraten brauchen, da ein Teil sekundär vernichtet oder zunächst entwickelt und dann überwuchert werden kann. So ist also ein bidermales oder monodermales Teratom nicht als Beweis einer bi- und monodermalen Anlage anzusehen und nur so sind gewisse Teratoide zu verstehen, welche ausschliesslich aus gänzlich heterotopen Geweben aufgebaut sind, wie z. B. die neuerlich bekannt gewordenen Strumen der Ovarien (Pick [202], Glockner [74a], R. Meyer [164], Walther [280a], Ribbert [213a], Kretschmar [123a]) oder die Chorioepitheliome des Hodens (Schlagenhauser u. a. Literatur bei Steinert [255b]). Ebenso sind vereinzelte Teile, wie ein Zahn (Saxer [236]), eine Knorpelinsel (Halban [78]), eine Cholesteatomperle (R. Meyer) in gesunden Ovarien berechte Zeugnisse dafür, dass ein grosser Teil der teratomatösen Anlage zugrunde gegangen sein muss¹⁾. — Auch bei den mehrfachen Teratomen eines Ovarium, von denen eines tridermal, ein anderes bidermal ist (Neck und Nauwerk [176]) ist die Sachlage nicht anders, als soeben erwähnt und ausserdem liegt die Zerspaltung eines einzigen Teratoms in mehrere ungleiche Teile durchaus im Bereiche der Möglichkeit, wie man denn auch für wirklich von Haus aus mehrfache Teratome vor allen Dingen den Nachweis erbringen muss, dass sie voneinander unabhängig entstanden, also durch Keimdrüsensubstanz voneinander getrennt sind.

Im allgemeinen überwiegen, wie gesagt, die tridermalen Teratome wie Wilms in überraschender Weise dargetan hat, so dass die hypothetischen Blastomeren jedenfalls aus frühester Embryonalzeit stammen

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Kürzlich hat v. Hansemann ein primäres Kankroid im Ovarium ohne andere teratomatöse Teile gefunden. (Verhandl. d. deutsch. path. Ges. 1904. S. 85.)

müssten. Nur unter diesen Voraussetzungen ist aber die Marchand-Bonnetsche Hypothese verständlich, denn man kann wohl, wie oben gesagt, gewisse Schwankungen in der Differenzierung der Teratomkeime zur Zeit der Versprengung annehmen, aber sie dürfen nicht allzu bedeutend sein, da die Absonderung der Urgeschlechtszellen nicht lange Zeit in Anspruch nehmen wird. Daher ist das Überwiegen der tridermalen Teratomanlage in den Keimdrüsen fast Gesetz und die Ausnahmen bestätigen die Regel, soweit diese Ausnahmen nicht auf Täuschung beruhen durch Vernichtung eines Teils der tridermalen Anlage. — Letzteres ist aber meist mit Sicherheit anzunehmen.

Da also in der Tat die meisten Teratome tridermal angelegt sind, so müssen wir für die hypothetischen Keime auch eine sehr frühe Versprengungszeit ansetzen und das kommt wiederum in erster Linie Marchands Annahme zugute.

Bonnet (28) verdanken wir eine wesentliche Vertiefung der Teratomhypothesen, weil er den Begriff der Parthenogenese ausschaltete. Bonnets Vorwurf, dass man bei der Erörterung der sogenannten „parthenogenetischen Furchung des Eierstockeies“ stets unberücksichtigt gelassen habe, ob man es mit einer Urgeschlechtszelle (Urei) oder Orogenien (Primordialeiern) oder mit Ovocyten (Eimutterzellen) oder dem reifen Ei zu tun hat, ist sicherlich berechtigt gegenüber „der willkürlichen und unberechtigten Annahme, dass auch die Vorstufen des Eies entwicklungsfähig sind“. Besonders einleuchtend ist auch, dass es eine Parthenogenese bei den männlichen Geschlechtszellen überhaupt nicht und der weiblichen nicht in der Wirbeltierreihe gibt; ferner dass die Furchung der Geschlechtszellen nur im reifen Ei, also dem Ei des Graafschen Follikels stattfinde, nicht in den Vorstufen.

Trotz dieser berechtigten Mahnung Bonnets fehlt es doch nicht an Stimmen (Fischel [57], Benecke [20], Borst [31], Traina [265], H. Ruge [232]), welche die ovulogene Hypothese nicht über Bord werfen wollen. Der Kern in dieser Stellungnahme ist kurz der, dass man Bonnet unter normalen Verhältnissen ohne weiteres Recht gibt, wenn er behauptet, Ureier und Orogenien könnten „nur ihresgleichen liefern“. — Da diese Zellen aber doch in sich totipotent sind, so sei es nicht auszuschliessen, dass unter abnormen Verhältnissen unter dem Einfluss pathologischer Reize ihre Fähigkeiten ausgelöst würden. Nebenbei bemerkt ist der Widerspruch in dieser Form nicht gerade ausgesprochen, aber es entspricht ungefähr der Meinung der genannten Autoren.

Bemerkenswert ist noch Ribberts Ansicht in dieser Frage, welcher die Teratome aus frühzeitig abgesprengten Keimzellen, nicht etwa Urgeschlechtszellen, zurückzuführen bestrebt ist, in der Annahme, dass sie den Blastomeren am nächsten verwandt seien. Es kommt dies,

abgesehen von der Versprengung, oder vielmehr Ausschaltung auf die Ansicht der anderen eben genannten Autoren hinaus. Es wird jedoch von Ribbert gar nicht versucht glaubhaft zu machen, dass die Absprengung die Keimzellen zu einem bevorzugteren Differenzierungsgange befähigt, als die nicht abgesprengten. Was nun eine frühembryonale Keimzellen- oder Urgeschlechtszellen-Versprengung oder Ausschaltung in den Keimdrüsen selbst bedeutet, das erörtert Ribbert auch nicht (vergl. die Schlussbemerkungen).

In den oben genannten Befunden des Verf. im fötalen Eierstock ist zwar eine Ausschaltung der Eizellen aus ihrem normalen Verbande gegeben durch die bindegewebige Wucherung, aber in diesen Fällen sahen wir gerade die Ureier ohne Follikelepithel (Granulosa) schnell zugrunde gehen. Ureier mit Follikelepithel sind aber kaum ausgeschaltet zu nennen, besonders so lange sie im Ovarium selbst verbleiben. Nach bisherigen Erfahrungen sowohl an Teratomen und Teratoiden, als auch an den uns bekannt gewordenen fötalen Gewebsversprengungen erleiden diese eine Differenzierungseinbusse, in keinem Falle jedoch sind wir berechtigt, eine Begünstigung der Differenzierungsfähigkeiten anzunehmen infolge Versprengung.

Wenn Ribbert schliesslich meint, dass die frühembryonalen Keimzellen zu parthenogenetischer Entwicklung geneigter sein möchten, als die reiferen Eizellen, so setzt er sich in Widerspruch mit Bonnet, welcher gerade die Parthenogenese bei den Vorstufen des reifen Eies für ausgeschlossen hält. Hier stünde also Hypothese gegen Hypothese; nur muss man bedenken, dass nach den Hypothesen Ribberts und der anderen obengenannten Autoren das Stadium der Ovogenien und Ovocyten und der Eireifung übersprungen wird durch die vorausgesetzte pathologische Auslösung der den Keimzellen oder Urgeschlechtszellen innewohnenden Potenzen. Der Möglichkeit, Differenzierungsstadien zu überspringen, welche in der normalen Entwicklung ausgeschlossen ist, weil ein Vorgang erst immer den nächsten auslöst, dürfte wohl auch in der pathologischen Entwicklung, Bürgerrecht zu verschaffen, Schwierigkeiten machen.

Ferner dürften die ovulogenen Hypothesen auszuschalten sein, sobald wir, wie es von seiten beider Parteien geschieht, an der Identität der Tumoren bei beiden Geschlechtern festhalten und zugeben, dass es auch einfache Teratome gibt, welche weder Tumoren noch überhaupt Produkte lebhafter Proliferation sind, wie z. B. der von mir erwähnte Fall. — Hier sehen wir ein minimales Teratom bei einer 60jährigen Frau; soll dieses aus einer Keimzelle hervorgegangen sein? — Diese Art von Teratomen, welche keinerlei Proliferation und Tumorbildung verraten, müssten ja aus Keimzellen hervorgehen ohne dass ein ganz

besonderer Reiz zur hyperplastischen Wucherung und abnormen Zellteilung als Ersatz der Reifung und Befruchtung vorhanden war. Nun das wäre wirklich Parthenogenese; beim Manne jedoch ist gleiches unmöglich, wie Wilms, Bonnet und andere bereits hervorgehoben haben. Auch Kockels (115) Theorie vom inneren Hermaphroditismus der Keimdrüsen setzt entweder Parthenogenese voraus oder Selbstbefruchtung, was bei Kindern und Föten wiederum ausgeschlossen ist. Wie wir nun in der Lokalisation der Teratome gegen die ovulogenen Hypothesen die Prädilektion der Steissgegend ins Feld zu führen hatten, so finden sich auch im Bau der Teratome Merkwürdigkeiten, welche die Blastomerenhypothese leichter aufklärt, nämlich die öfters behauptete Tatsache, dass die Zahnbildung nur der von dem Teratom befallenen Körperseite entspreche und die unbestrittene Tatsache, dass die ovariellen Teratome in erster Linie die Kopfseite des Embryos kopieren, dagegen die untere Körperhälfte vernachlässigen. Wenn wir das erstere Moment als nicht zuverlässig betrachten wollen, so lässt sich das zweite kaum aus der ovulogenen Teratomperspektive verstehen. Hier müssen wir daran erinnern, dass die Entwicklung in den ersten Embryonalstufen kranial beginnt und kaudalwärts fortschreitet; so sehen wir es bei der Bildung des Primitivstreifens, der Chorda, der Abteilung des Mesoderms in Urwirbelplatte und Seitenplatte, der Segmentierung, der Urnierenbildung (sowohl des Urnierenblastems, als auch des Urnierenkanälchens und des Wolffschen Ganges) usw. bei allen Details der Entwicklung. Wenn nun auch die Keimdrüsen den medialen Urnierenrand fast in ganzer Länge einnehmen, so darf man doch nicht übersehen, dass die Anlage ebenfalls kranio-kaudal gerichtet, also kranial zuerst erfolgt. Da nun die erste Anlage der Keimdrüsen zur kranialen Körperhälfte Beziehung hat, so lässt sich vielleicht hieraus das Phänomen erklären, dass die versprengten somatischen Blastomeren meist der oberen Körperhälfte angehören.

Wenn man nun schliesslich die vielfachen Verschiedenheiten zwischen den Teratomen und Teratoiden der männlichen und denen der weiblichen Keimdrüsen als ein Hindernis für die Blastomerenhypothese ansehen wollte, so wäre das gänzlich unberechtigt; vielmehr sind doch so viele Ähnlichkeiten vorhanden, dass sie schlagende Beweise für eine gemeinsame Genese sind, wie in beiden Lagern der Autoren anerkannt wird und dass die Unterschiede in quantitativer Beziehung im Alter der Patienten, in maligner Degeneration usw. sekundäre Ursachen haben müssen. Diese Ursachen können sich mit Leichtigkeit aus der verschiedenartigen Entwicklung ergeben, wenn wir der „Blastomerenhypothese“ huldigen. Die „Blastomeren“ werden im allgemeinen eine bestimmte Position zur Keimdrüse einnehmen und zwar werden sie

mehr dem Hilus zu liegen, wenn wir annehmen müssen, dass die Ur-geschlechtszellen mehr dem Inneren des Embryo zugekehrt liegen. Eine sehr frühzeitige, vielleicht eine für die Entwicklung der Keimdrüsen selbst und ebenso für das Schicksal der Blastomeren einschneidende Verschiedenheit ergibt sich in der Gefäßversorgung der Keimdrüsen, der peripheren Vaskularisation an den männlichen und den zentralen, vom Hilus her erfolgenden bei den weiblichen Keimdrüsen. Ausser den weiteren zahlreichen sekundären Unterschieden bei der Scheidung in männliche und weibliche Keimdrüsen käme dann als bedeutsames Moment wohl noch der Descensus der Keimdrüsen in Betracht, welcher für den Hoden jedenfalls viel eingreifender ist, als für die Ovarien. Ferner sind auch die korrelativen Einflüsse der biochemisch verschiedenen Keimdrüsengewebe nicht zu unterschätzen; und zuletzt sind die Hoden durch ihre Lage dem Trauma mehr ausgesetzt. Ein oder das andere dieser Momente oder alle insgesamt genügen jedenfalls bei gleicher Keimversprengung weitgehende Unterschiede an den Keimprodukten verständlich zu machen.

Dagegen wird die Gleichartigkeit der Keimdrüsenteratome beider Geschlechter durch die ovulogenen Hypothesen nicht verständlich, da wie oben erwähnt die Furchung der unreifen Eier oder Keimzellen ohne Tumorbildung auf Parthenogenese hinausliefe, was in der Wirbeltierreihe weder bekannt, noch beim männlichen Geschlecht möglich ist.

Zum Schluss sei bemerkt, dass es nahe liegt eine Reihe von Keimdrüsentumoren nach Analogie der Ovarialstrumen für teratomatös zu halten. Jedoch darf man hierin nicht zu freigiebig sein; Hanau hat, wie Kappeler (100a) mitteilt, die glandulären Cystadenome des Ovarium wegen der Ähnlichkeit ihres Epithels mit Drüsen und Adenomen des Intestinaltrakts für so auffallend gehalten, dass er ihre Matrix für entodermal und zwar für rudimentäre Zwillingsanlage erklärte; also auch eine Art von Blastomerenhypothese. Ebenso hält Ribbert Ovarialkystome mit Becherzellen für Teratome; Verf. besitzt aus Dr. Mackenrodt's Klinik ein Teratom, aus dessen Darmanlage nachweisbar ein malignes Papillom entstanden ist und destruierend bereits auf die Aussenfläche des Teratoms fortgewuchert ist. Es unterscheidet sich durchaus nicht von den typischen Tumoren der Darmschleimhaut mit geringer Anaplasie. Auch theoretisch spricht nichts gegen die Annahme, dass jeder Teil eines Teratoms Tumoren bilden kann, jedoch zwingen Ovarialtumoren von eigenartigem Aussehen nicht zur Annahme von Teratomen, insbesondere nicht Becherzellen, welche auch in einfachen Ovarialtumoren vorkommen. Ferner will Ribbert die papillären Ovarialkystome aus einer einblättrigen Keimblase ableiten und analogisiert die Papillen mit Chorionzotten, wie auch Pick Blasen in einem cystischen „Embryom“

als Traubenmole ansah. Ribbert sagt mit Recht, dass diese Blasen in Picks Falle grosse Ähnlichkeit mit ödematös schleimig veränderten Zotten der papillären Kystome hätten. Es werden auch solche gewesen sein, nämlich abgeschnürte Papillen, was Verf. bereits in einfachen, nicht teratomatösen Kystom gesehen hat; sie können bis Weinbeergrösse erreichen und völlig von dem Boden abgetrennt werden. — Zur Chorionzotte gehört übrigens nicht nur ein Keimblatt, sondern zwei.

Nun kommen die papillären Ovarialkystome gerade am Ovarium als höchst charakteristische Tumoren häufig wieder, fehlen dagegen bei den meisten Teratomen, weshalb also in die Ferne schweifen? Das Epithel der adenomatösen und papillären Kystome ist zwar von Fall zu Fall verschieden, auch von den normalen Bestandteilen des Ovarium verschieden, das ist aber kein Grund, bis zum Fötus in fötu zurückzugehen. Kommen doch ausser den pathologischen Einstülpungen des Oberflächenepithels, welches am Uterus grosse Adenome bilden (Serosa), also auch am Ovarium dazu befähigt sein kann, noch das Fimbrienepithel und die Urnierenkanäle in Betracht. Aber die Unähnlichkeit des Epithels in Tumoren und Cysten mit dem Epithel des beherbergenden Organes sollte man überhaupt nicht für ausschlaggebend halten.

Verf. hat seit Jahren alle Ovarialkystome makro- und mikroskopisch untersucht; ein einziges Mal fand er makroskopisch ein kleines Teratom kombiniert mit einem sehr grossen Polykystom des Ovarium; eine genetische Zusammengehörigkeit war nicht zu erweisen. Nebenbei bemerkt war das Teratom komplizierter gebaut, als sich makroskopisch erwarten liess. Dieser negative Ausfall meiner Untersuchungen hat mich sehr gegen die teratomatöse Deutung der einfachen glandulären und papillären Ovarialkystome eingenommen.

Nur auf eine Hypothese sei noch kurz hingewiesen: Pick erklärt ganz charakterlose rundliche oder polygonale Zellen in Ovarialsarkomen für Langhanszellen; ich habe die Präparate gesehen. Picks Verallgemeinerung ist nicht nachahmenswert. Diese Beispiele könnten doch wohl recht üble Folgen haben, insofern viele geneigt sein dürften ebenfalls charakterlose Teratome zu entdecken. Es dürfte jedoch dem Verständnis der Geschwulstbildung weniger schaden, wenn wir vorläufig die Histogenese einiger merkwürdiger Tumoren eingestandenermassen gar nicht kennen, als wenn wir unser Gewissen mit der nicht strikte zu beweisenden Teratomgenese beschwichtigen.

Ich glaube, dass dank den klärenden Untersuchungen von Wilms und der Hypothesen Marchand-Bonnets das Verständnis der Teratome und Teratoide, welche durch ihren rätselhaften Bau sich ihren Wundernamen zugezogen haben, schon fast an der Grenze des augenblicklich Erreichbaren angelangt ist und glaube vor allem, dass nach

Marchands Vorstellung der Versprengungsmodus so weit in das rechte Licht gestellt ist, um die Teratomgenese als eine Keimversprengung bezeichnen zu können, welche im Prinzip allen übrigen im weiteren Embryonalleben vorkommenden Versprengungsarten gleichzustellen ist. Hier wie dort keine primär an beliebiger Stelle eintretende Differenzierungshemmung, sondern eine illegale Zellverknüpfung an bestimmtem Ort zu bestimmter Zeit, also bei besonders zu solchen unvorhergesehenen Zellvereinigungen prädisponierten Entwicklungsvorgängen. Die eventuelle Differenzierungshemmung ist Folge der Versprengung.

f) Kurze Übersicht über die Teratomgenese.

Teratom und Teratoid sind zwei verschiedene Produkte ein und derselben Anlage. Das Teratom (Embryom) ist an und für sich keine Geschwulst, sondern das einfache, höchstens durch Hyperplasie komplizierte Entwicklungsprodukt des hypothetischen Keimes; aus einem oder dem anderen Gewebsbestandteil des Teratoms kann jedoch sekundär Geschwulstbildung entstehen. Das Teratoid dagegen ist von vornherein Geschwulstbildung und zwar hervorgehend aus der indifferenten Keimanlage oder einem Teil derselben, jedoch bevor diese sich organmässig, also fötusähnlich entwickelte. Da der Anstoss zur Geschwulstbildung jedoch nicht nur die indifferente Keimanlage und das fertige Teratom überfallen kann, sondern auch jede beliebige Zwischenstufe, so ist der Unterschied zwischen einem Teratoid und dem partiell maligne entarteten Teratom ein fließender. Das Teratoid verhält sich zur „mesodermalen Mischgeschwulst“, wie das Teratom zu dem einfachen oder höchstens hyperplastischen Entwicklungsprodukt aus einer mesodermalen Keimversprengung. Wenngleich das letztere nur bei Föten bekannt ist, so wird es doch bei Erwachsenen vermutlich ebenso häufig wie das Teratom vorkommen, nur fällt es nicht in die Augen wie dieses durch seine Talg- und Haaransammlung.

Beards Hypothese über Trennung der sexuellen Blastomeren von den somatischen wird zugegeben, die Entstehung der Teratome aus den ersteren ist jedoch nur eine Modifikation der ovulogenen Hypothesen. Die Polzellenhypothese erklärt nicht die ausschliessliche Bildung der oberen Körperhälfte in den Teratomen der Keimdrüsen.

Die Marchand-Bonnetsche Blastomerenhypothese verdient den Vorzug; die bisherigen Befunde an Embryonen beweisen allerdings für diese Hypothese ebensowenig, wie die entsprechenden Befunde von versprengten Ureiern (?) für die ovulogenen Hypothesen. Die Lokalisation der Teratome in den Keimdrüsen spricht sehr für Marchand-Bonnet und zwar nach Analogie aller übrigen Versprengungen, deren Prädisposition für bestimmte Stellen erwiesen ist. Eine Versprengung

von Zellen in die Keimdrüsen kann demnach ebenfalls nur durch Unregelmässigkeiten bei der Grenzverschiebung zwischen der Keimdrüsenanlage und anderen Geweben erfolgen; ein derartiger Vorgang in früher Zeit kann nur während der Abtrennung der Urgeschlechtszellen von den somatischen Zellen gedacht werden, also zu einer Zeit, wo die somatischen Stellen noch dem Blastomerenstadium nahe stehen, also zwar nicht totipotent sind, aber doch die Fähigkeit der Dreikeimblätterbildung besitzen. Diese Fähigkeit besitzen die meisten, wenn nicht gar alle Keimdrüsenteratome in der Anlage und das stützt die Annahme Marchands einer Störung bei der ersten Absonderung der Urgeschlechtszellen, während Bonnets Erklärung, auf einen weniger bestimmten Versprengungsmodus, vielmehr auf einen mehr zufälligen in verschiedenen Stadien erfolgenden hinausläuft und daher den ursprünglichen Umfang der Keimdrüsenanlage sehr gross annehmen muss. Dieses ist aber nicht der Fall, sondern sie nimmt nur einen kleinen Bezirk an dem Urnierenblastem ein und auch dieses hat zu Anfang nicht einen solchen Umfang, um die Lokalisation der Teratome verständlich zu machen.

Die Versprengung der Blastomeren nach Marchands Hypothese ist also natürlicher, zumal bei lebhafter Zellteilung der somatischen Blastomeren und relativer Ruhe der Urgeschlechtszellen eine zwangsweise Grenzverschiebung zwischen beiden erfolgen muss, welche eine Unregelmässigkeit leicht zur Folge haben können. Teratome in überzähligen Keimdrüsen bezeugen die Grenzstreitigkeit der somatischen und sexuellen Blastomeren, von denen je eine oder einzelne durch abnorme Verankerung auf der Verschiebungsgrenze liegen blieben, weil sie nach beiden Seiten gezerrt wurden, ähnlich wie wir es bei der mesodermalen Gewebsversprengung in der fötalen Vagina fanden. Die sakralen Teratome haben andere ähnliche Versprengungsursachen, gehören also nicht direkt zu den Teratomen der Keimdrüsen, welche letztere keine entwicklungsgeschichtliche Beziehung zur Sakralgegend haben. Dagegen mögen weiter oben, bis in das Mediastinum hinauf gelegene Teratome aberrante Keimdrüsenteratome sein, insofern die Blastomeren infolge der Urgeschlechtszellenabsonderung von ihrem Mutterboden abgetrennt, aber nicht von letzterem eingeschlossen und mitgenommen wurden. Die ovulogene Hypothese kann also die Sakralteratome überhaupt nicht erklären mangels irgendwelcher besonderer Beziehungen.

Wenn Teratome ohne Proliferation und Geschwulstbildung ovulogen erklärt werden, so bedeutet das Parthenogenese, welche Bonnet bei der Wirbeltierreihe ausschliesst und die sich beim Manne von selbst verbietet.

Ein Phänomen wird allein verständlich durch die Blastomerenversprengung im Sinne Marchands, nämlich die Imitation der oberen Körperhälfte, das Fehlen der unteren und zwar durch die ursprünglich

mehr kraniale Lage der Keimdrüsenanlage, welche noch zur Zeit der Urnierenentwicklung ersichtlich ist. Die Halbseitenbildung, wenn erwiesen, würde ebenfalls nur durch Marchands Annahme verständlich.

Die Verschiedenheiten der Teratome beider Geschlechter wird sekundär insbesondere durch verschiedene Vaskularisation der Keimdrüsen, Descensus, korrelative und traumatische Einflüsse bedingt.

Teratomatöser Ursprung von Keimdrüsentumoren mit charakterlosem Bau wird im Prinzip zugestanden, vor weitgehenden Annahmen in dieser Richtung wird gewarnt.

Die Teratome und Teratoide entstehen nicht durch Differenzierungshemmung sondern aus einer Keimversprengung, welche mit den übrigen Versprengungen im Fötalleben im Prinzip gleichzustellen ist. Die versprengten Keime sind Abkömmlinge der somatischen Blastomeren, jedenfalls diesen sehr nahestehend. Die sexuellen Blastomeren werden durch „Versprengung“ nicht in der Differenzierung gefördert; auch kann ein pathologischer Reiz das Überspringen der normalen Differenzierungsstufen von der Urgeschlechtszelle bis zum reifen Ei nicht glaubhaft machen.

Es sei schliesslich die Frage dahingestellt, ob es eventuell Übergangsformen von somatischen zu sexuellen Blastomeren geben mag.

Nachtrag.

Orthmann (184a) hat die Hypothese Marchand-Bonnets in einer neueren Publikation über ein Tubenteratom dahin abzuändern versucht, dass ausser der angeborenen Teratomanlage noch ein zweiter Modus von Blastomeren- oder Polkörper-Verlagerung angenommen werden könne. — Bei der geschlechtsreifen Trägerin des Teratoms soll ein Polkörperchen befruchtet oder eine Blastomere isoliert werden aus einem befruchteten Ei ihres eigenen Eierstockes, und diese Blastomere oder dies Polkörperchen soll sich in der Tube analog der Tubargravidität zum Teratom entwickeln. Orthmann wird durch die Verbindung der Tubenteratome mit der Unterwand (Gravitation) und durch Fehlen eines direkten Überganges der Tubenschleimhaut auf die Teratomoberfläche (nur das Epithel setzt sich fort) usw. zu dieser Abänderung der Hypothese bewogen. Die anatomischen Momente lassen sich natürlich auch anders deuten; die kongenitale Blastomerenverlagerung im Sinne von Marchand und Bonnet lässt sich zwanglos mit der Lagerung des Tubenteratoms vereinbaren. Man muss nur bedenken, dass der Müllersche Gang später entsteht, als die verlagerte Blastomere. Letztere muss zwischen Urnierengang und Cölomepithel liegen, sonst gelangt sie nicht in die Tubenwand, sondern in das Lig. latum. Der

Müllersche Gang, welcher zwischen Urnierengang und Cölomepithel hindurchzieht, muss an der Blastomere unmittelbar vorbeistreichen, so dass das Epithel der Tube von vornherein auch unmittelbar mit der Teratomanlage zusammenhängen muss. Würde man also ein Teratom tiefer in der Tubenwand finden, so wäre eine sekundäre Trennung des Müllerschen Epithels von der Blastomere durch zwischentretendes Bindegewebe erfolgt, wodurch normalerweise auch die Trennung des Müllerschen Epithels vom Urnierengang und Wolffschen Gang veranlasst wird.

Die subepitheliale Lage der Tubentumoren wäre also primär und spricht gerade deshalb nicht gegen die Blastomerenhypothese Marchands. — Übrigens würde zur Einnistung der isolierten Blastomeren Orthmannus auch noch die Anbahnung einer Vaskularisation, Eihautbildung erforderlich sein. Aber der Aufbau der Tubenteratome gibt keinerlei Anlass sie von den Teratomen der Ligamente oder von denen der Keimdrüsen abzusondern.

Von besonderem Werte für die Kenntnis der Eierstocksteratome sind Askanazys (10a) Untersuchungen; in der Frage der Teratogenese kommt der Autor freilich zu keiner festen Entscheidung, neigt aber mehr zur ovulogenen Hypothese, etwa wie Fischel und Beard, weil er die Bevorzugung der Keimdrüsen durch die Marchand-Bonnetsche Hypothese nicht begründet findet.

Auf einen höchst interessanten Fall von aussergewöhnlich weit ausgebildetem, fötusähnlichem Teratom (Ovarialdermoid) und einige andere Befunde gestützt, gibt Askanazy allerdings zu, dass sich zwischen „Ovarialdermoiden“ und inkludiertem Fötus keine scharfe Grenze ziehen lässt, wie er auch andererseits ein im Mediastinum gefundenes, den Ovarialdermoiden völlig gleichendes Teratom nicht auf verirrte Keimdrüsenanlage zurückführt. Der Autor entwickelt ausführlich, dass die Teratome („Ovarialdermoide“) im wesentlichen ausgewachsene Gewebe, nur einzelne fötale Gewebstypen enthalten, dass dagegen die Teratoide („solide Teratome“) vollständig oder zum grössten Teil aus fötalen Gewebsformationen bestehen; er schliesst daraus, dass zwar der Keim der gleiche sei, dass aber das „Ovarialdermoid“ sich synchron mit der Trägerin entwickelt, das „solide Teratom“ (unser Teratoid) aus einem jahrzehntelang liegengebliebenen Keim entsteht. Hier liegt ein Befund von grosser Tragweite vor, worauf wir noch kurz eingehen müssen. Askanazy verfolgt die Frage nicht weiter, warum das synchron wachsende „Ovarialdermoid“ relative Ordnung in den Geweben erkennen lässt, dagegen das später wachsende „solide Teratom“ ein regelloses Gemisch fötaler Gewebe zur Schau stellt. — Man könnte ja die Frage aufwerfen, ob dieser Unterschied direkt oder indirekt bedingt sei durch

das frühere oder spätere Wachstum des Keimes, ob also der Keim, wenn er synchron wächst stets ein „Ovarialdermoid“ liefert, und wenn er erst im späteren Leben des Trägers zu wachsen beginnt, stets ein Teratoid („solides Teratom“) liefern muss. Das ist nicht anzunehmen, weil schon bei Erwachsenen sehr kleine Teratome (Dermoidkystome) mit dreiblättriger Keimanlage vorkommen, die höchstwahrscheinlich spät entstanden sind und weil Teratoide auch schon angeboren (besonders am Steissende) beobachtet werden. Der von uns oben hervorgehobene Unterschied zwischen dem einfachen Produkt und dem geschwulstartig proliferierten Produkt des gleichen Keimes bleibt unangetastet, aber es ist doch sehr auffällig, dass im späteren Leben so häufig Teratoide, also Tumoren aus diesen Keimen im Ovarium entstehen und man kann daraus wohl entnehmen, dass im späteren Leben die äußeren Hilfsursachen zur Geschwulstbildung reichlicher sind. Die geschützte Lage der Keime im Ovarium bewahrt sie vor Schädlichkeiten besser als die in der Steissgegend liegenden Keime, welche schon im embryonalen Leben oft zu wahren Geschwülsten proliferieren.

Rothe (226 b) beschreibt in einem Ovarium zwei voneinander getrennte cystische Teratome und ein solides Teratoid; er nimmt an, dass kein prinzipieller Unterschied zwischen den Anlagen beider Formen vorhanden sei, sondern dass unbekannte Wachstumsursachen im Nachbargewebe in einem Falle einen mehr produzierenden cystischen „Tumor“, im anderen Falle einen mehr proliferierenden soliden Tumor bedingen. — Also abgesehen von der Auffassung der Teratome als „Tumoren“ keine wesentliche Abweichung von der oben vertretenen Anschauung des Verf.

Anhang zur Teratomfrage.

(Teratome der Steiss- und Kopfgegend).

Eines besonderen Hinweises bedarf es auf die Ansichten Fischels; die Blastomerenhypothese hält er zwar für etwas günstiger als die Polzellenhypothese, nennt sie aber beide „gewagt“, ohne triftige Einwände gegen die erstere vorbringen zu können. Seine Meinung über die Keimdrüsenderatome fällt mit der der übrigen genannten Autoren zusammen, welche eine pathologische Differenzierung von Keimzellen, „die durch irgendwelche abnormen Reize oder infolge von abnormen Verlagerungen erfolgt“, annehmen. — Einen Teil der extragenitalen Teratome zählt er auch hierher, indem er ebenso wie Beard auf die bedeutende ursprüngliche Ausdehnung des Urkeimzelligegebietes hinweist. —

Bei den übrigen ähnlichen Bildungen unterscheidet er zwei Gruppen

fötaler Inklusionen, deren histologische Merkmale freilich ineinander übergehen. Die erste Gruppe umfasst die selbständigen (sekundären) Embryonalanlagen, „eventuell auf durch irgendwelche mechanische Momente von der einen vorhandenen Embryonalanlage partiell isolierte“ Bruchstücke von Embryonalanlagen. Ich kann hier keinen Unterschied von den Ansichten Marchands herauslesen. Hierher rechnet Fischel Fälle, welche wenn auch nur rudimentäre Extremitäten oder Finger enthalten ohne im übrigen regelmässig zusammengesetzt zu sein.

„Die Genese der übrigen keinerlei Differenzierung zu typischen Körpergebilden aufweisenden Formen ist auf Verschiebungen und Verlagerungen von Teilen der Keimblätter bzw. örtlich begrenzte, pathologische Mehrproduktion von Zellen derselben zurückzuführen.“ Da nun aber an jeder Körperstelle des Embryo eine derartige Überproduktion stattfinden kann, die Teratome (fötale Inklusionen) jedoch ihre bestimmte Lokalisation haben, so zieht Fischel vor, Verschiebung und Verlagerung von Keimblättereilchen anzunehmen und steht somit fast auf dem gleichen Boden wie Bonnet, welcher die Teratombildung ebenfalls bis auf die Keimblattzellen ausdehnt. Fischels Ansicht weicht von anderen insofern ab, als er den verlagerten Zellen nicht nur die am normalen Platze zur Entwicklung kommenden, sondern auch die aller in ihnen enthaltenen Differenzierungsfähigkeiten zutraut. Allerdings kann Ektoderm nur „Ektodermales“ und Entoderm nur „Entodermales“, aber dieses „im vollen Umfange“ entwickeln; also gegenüber der normalen Differenzierung würden die verlagerten Keimblattzellen kurz gesagt eine Ultradifferenzierung eingehen können. Auf diese Weise will also Fischel die Teratome an Kopf und Steiss erklären. — Eine ähnliche Auffassung hat übrigens im speziellen Falle Borst zur Erklärung von Gehirnentwicklung in einer nur aus Zentralnervensubstanz bestehenden antesakralen Steissgeschwulst geäussert.

Es ist nun ganz klar, dass wenn man Prädispositionsstellen für Verlagerungen annimmt, auch bestimmte Entwicklungsstadien angeben muss, auf welchen das Gewebe zur Verlagerung disponiert ist. Fischel führt nun für die sakralen Parasiten die „in dieser Region stattfindenden mannigfachen Umbildungsprozesse bei der Entwicklung des Afters, der Allantois, des Urogenitalapparates“ an. Unglücklichere Beweismittel konnte er nicht finden, denn diese Entwicklungsprozesse haben weder lokale noch zeitliche Beziehungen zur Kreuzsteissbein- und Rückenmarksbildung, und die genannten Partien müssten doch in erster Linie selbst von solchen Parasiten befallen werden, wenn sie überhaupt in Frage kommen sollten. Nein, wir müssen uns schon an den Ort der Tat selbst halten und deshalb andere Entwicklungsstadien suchen. Die Steisstumoren kommen aber ebensowohl ven-

tral, als dorsal vom Kreuzsteissbein vor; Verf. hat in der hiesigen Universitäts-Frauenklinik zwei solche Tumoren untersucht, welche noch von anderer Seite beschrieben werden sollen. Auch andere Autoren geben den Sitz dieser Tumoren bald vorn, bald hinten vom Steissbein an. Sind die komplizierteren Parasiten dieser Region genetisch gleich, so muss die vorausgesetzte Keimversprengung jedenfalls sehr früh angesetzt werden. Nach Ausbildung der Chorda wäre es jedenfalls schon zu spät, also etwa spätestens bei der Keimblattendifferenzierung; bedeutend wird hier der Unterschied zwischen den von Fischel angenommenen Verlagerungen und Marchand-Bonnets Blastomeren kaum sein.

Wenn wir nun wie neuerdings Chiari und Nakayama in den Sakraltumoren nur graduelle Unterschiede bis zum Foetus in foetu finden, so liegt es freilich nahe, eine einheitliche Erklärung zu suchen, aber nicht wie Chiari und ebenso Aschoff die Hypothese Fischels von der Keimblätterverlagerung, da nach Fischels eigenen Worten diese Annahme nur auf solche Parasitenformen zulässig ist, welche „keinerlei Differenzierung zu typischen Körpergebilden“ aufweisen.

Es liegt kein Anlass vor, die besprochene Hypothese mit ihrem Autor Fischel in einen Gegensatz zu der Marchand-Bonnetschen Lehre zu setzen. Eine Verlagerung oder Versprengung liegt in beiden Fällen vor, denn ohne diese hat Fischels Hypothese überhaupt keinen Boden und wenn man den Keimblattzellen Verlagerung und Ultra-differenzierung zutraut, warum nicht mindestens im gleichen Masse den Blastomeren das gleiche? Bis jetzt freilich haben wir beim Menschen überhaupt keine pathologischen Befunde, welche die Annahme erlaubten, dass verlagerte Keime eine wesentlich weitergehende Differenzierung durchmachen als am normalen Platze. Im Gegenteil liesse sich eher aus unseren obigen Betrachtungen von Versprengungen und auch aus den Keimdrüsenenteratomen der Satz ableiten, dass die verlagerten Keime oft eine Differenzierungseinbusse erleiden. Die Hypothese Fischels soll hiermit nun nicht etwa für alle Zellen und Körperregionen ausgeschlossen werden, aber wir kennen noch keine prägnanten Beispiele. Fischels Beispiel von Marguliès Teratom am Infundibulum der Hypophyse liesse sich auf jedes andere Teratom ebenso anwenden, aber dies Beispiel scheint mir ohne jegliche Beweiskraft. Es handelt sich um eine Cyste, deren Ausbuchtungen eine Trachea, Ösophagus, Pylorus und Magenfundus darstellen. Fischel setzt stillschweigend voraus, dass das verlagerte Material nur aus einer kleinen Partie des Entoderms bestand und glaubt dementsprechend, dass das Bindegewebe glatte und quergestreifte Muskulatur, sowie der Knorpel, welche sich in ganz typischer Weise mit dem Entoderm zu Organen vereinigen, aus dem Mesenchym der Gegend des Infundibulum hypophysis ent-

standen, sich also „in Abhängigkeit“ von dem versprengten Entoderm abnorm differenziert haben. — Ebenso schliesst Fischel, dass das Entoderm normalerweise nur ein Stück Rachenwand hätte bilden können, demnach durch die mit seiner Verlagerung verbundenen Reize erst befähigt wurde, die schlummernden entodermalen Potenzen weiter zu entfalten.

Fischel setzt also das voraus, was er beweisen müsste; eine Trachea mit allen Attributen und einen Ösophagus mit Magenfundus kann man ausserdem doch nicht geringer einschätzen als einen Finger und darf sie getrost zu den typisch differenzierten Körpergebilden rechnen, auf welche Fischel selbst seine Hypothese nicht anwenden will. Wie man sich aber auch hierzu stellen will, immer ist die Voraussetzung, dass es sich in Margulies Falle lediglich um eine Verlagerung von einem kleinen Teilchen Rachenentoderm handelt, durchaus unbewiesen. Wir nehmen mit demselben Rechte an, dass nicht nur Entoderm, sondern auch Mesoderm mit versprengt wurde und zwar aus einer Körperregion und zu einer Zeit, wo das verlagerte Gewebe eine höhere Differenzierungsfähigkeit hatte als die Rachenhautanlage allein normalerweise besitzt und würden keinen triftigen Einwand machen können, wenn wir mit Marchand die versprengten Keime als „Bruchstücke von Embryonalanlagen“, wie Fischel sagt, hinstellen.

In solchen Fragen würde eine Reihe von nachgewiesenen embryonalen Gewebsversprengungen jedenfalls von grossem Werte für unsere allgmeinpathologischen Anschauungen sein. Leider verfügt Verf. nur über einen Fall, welcher hier in Frage kommen kann. Es handelt sich um eine Epithelcyste in der Milz von einem 25 mm langen Schweineembryo (s. Fig. 25). Die Cyste ist ausgekleidet von einem hohen Zylinderepithel mit hellen, durchsichtigen, stellenweise aufgetriebenen Zelleibern und basalgestellten Kernen und wird rings von normalem Milzgewebe umgeben, welches sich kaum an einer Stelle zu besonderer zirkulärer Anordnung um das Epithel bequemt, von einer besonderen bindegewebigen oder sonstigen Wand zu schweigen.

Das Epithel gleicht von allen in Betracht kommenden Epithelarten nur dem des Duodenums (selbstverständlich desselben Embryo). Aber nicht nur aus dem zweifellos entodermähnlichen Epithelcharakter, sondern auch aus der Betrachtung der nachbarlichen Beziehung und



Fig. 25.

Epithelcyste (Entoderm?) in der Milz eines 25 mm langen Schweineembryo.

(Sign. Sus 25 mm. Obj. 29. Schn. 445.
Vergr. Leitz-Obj. 3. Ok. 4.)

aus dem oben zitierten Entodermbefund Keibels im Mesoderm des Primitivstreifens vom Schwein schliesse ich auf den entodermalen Charakter des seltenen Befundes. Die Feststellung ihres Nationalen kommt allerdings für die aus dieser Entodermversprengung sich ergebenden Folgerungen nicht prinzipiell in Betracht. Der Hauptwert liegt nämlich im Vergleich dieser Epithelversprengung mit den übrigen bereits in schönster Ausbildung vorhandenen Organen des Entoderms und des Mesoderms.

Da die übrigen Qualitäten der Keimblätter schon zum grössten Teile differenziert sind, so kann man hier jedenfalls nicht von einer Ultradifferenzierung infolge Keimblattverlagerung sprechen. — Die Umgebung der Epithelcyste ist völlig normal und das ist von Wichtigkeit, weil wir daraus erkennen, dass diese Epithelversprengung sich nicht aus dem vorhandenen mesodermalen Material eine Wandung schafft, welche ihrer normalen Wandung gliche. — Wenn wir auch eine Differenzierungshemmung dem Epithel als möglich zugeben müssen, weil es versprengt ist, so fehlt es doch offenbar an einem indifferenten Blastem der Umgebung, aus welchem späterhin noch besondere mesodermale Qualitäten zu einem kompliziert organischen Aufbau verwertet werden könnten. — Es ist nämlich ganz selbstverständlich, dass diese Epithelversprengung schon in sehr früher Zeit, jedenfalls zur Zeit der Sonderung des Mesoderms und Entoderms erfolgt sein muss, in einer Zeit also, wo sehr wohl eine (chemotaktische?) Anlagerung entsprechenden mesodermalen Gewebes oder eine abnorme Differenzierung des Mesoderms in Abhängigkeit von dem versprengten Entoderm hätte erfolgen müssen, wenn eine solche Abhängigkeit Naturgesetz und nicht nur Hypothese wäre.

Besonders auffällig ist die absolute Indolenz des Milzgewebes gegen den entodermalen Eindringling angesichts der starken Ausbildung und deutlichen Schichtung der Magendarmwandung in Mukosa, Submukosa, und verschiedene Muskelschichten.

Verf. verkennt durchaus nicht das Bestechende der Fischelschen Hypothese, aber abgesehen von dem Mangel jeden Beweises ist der Übergang der organnachahmenden Teratome vom einfachen zum komplizierten an ein und denselben Stellen des Körpers so augenfällig, dass es schwer hält sie nicht auf gleiche Ursachen zurückzubringen. — Sehen wir doch besonders in den Keimdrüsen alle Formen und Übergänge in den Teratomen und führen sie doch auf ein und denselben Keim zurück und zwar in noch verstärktem Masse, wenn wir mit Fischel die ovulogene Hypothese vertreten wollten. — Es wäre doch sehr auffällig und vorläufig unerklärt, warum solche über das normale Mass hinaus-

schweifende Differenzierung gerade ausgesucht jene Stellen heimsucht, deren Prädilektion für wirkliche fötale Inklusion (Parasiten) bekannt ist.

Die Verlagerungen von bereits differenzierten und für ganz bestimmte Körperregionen vorgesehenen Zellen können wir also nach dem Gesagten vorläufig nicht für die Teratomhypothesen verwerten, wohl aber für einfachere Tumoren und Cysten¹⁾.

Andererseits gibt es bei zahlreichen Missbildungen, Spaltbildungen, Verwachsungen usw. ausserordentlich viele Gelegenheiten zu solchen von Fischel angenommenen Verlagerungen, so dass wir hier auf besonders häufige Parasiten rechnen müssten. Besonders bei Doppelbildungen, welche frühzeitig miteinander verwachsen, müssten kleine Unregelmässigkeiten an den Verwachsungsgrenzen solche Tumoren liefern wie die Sakral- und Hypophysengegend. Fischel und andere Autoren wollen zwar die Doppelbildungen nicht durch Zusammenwachsen erklärt wissen, es ist auch möglich, dass einzelne durch Spaltung des embryonalen Anlagematerials entstehen, ohne je getrennt zu sein. Für Pygopagen und Kephelopagen kann man das jedoch keineswegs zugeben. Verf. hat kürzlich einen Prosopothorakopagus von ca. 8,5 mm Länge in Serienschnitten untersucht; bemerkenswerterweise ist der Hals beider Föten nicht miteinander verwachsen, sondern nur die Gesichter und die Rümpfe. Dieser Befund lässt sich nicht anders als durch sekundäre Verwachsung verstehen. — Auch kann bei Pygopagen die Verwachsung erst dann erfolgen, wenn der Steiss bereits einen prominenten Teil bildet, nämlich nachdem die Allantois mit dem späteren unteren Teil der Bauchpartie aus ihrer anfänglich dorsalen Stellung in die ventrale übergegangen ist. —

Alle Missbildungen sprechen gegen Fischels Hypothese. —

Es scheint uns nun unerlässlich, bei den sogenannten Sakralparasiten ebenso wie bei den Keimdrüsenderatomen den einfachen Parasit von Tumorbildung auf dem Boden der parasitären Anlage zu unterscheiden, also Teratom und Teratoid. In letzterem kann das noch in indifferentem Zustande befindliche Gewebe stark wuchern und nach allen Richtungen hin durcheinandergesprengt werden. So erwähnte Aschoff einen Sakraltumor, in welchem sich zahlreiche Cysten mit Retinapigmentzellen fanden. Er glaubt nicht an eine so weitgehende

¹⁾ Am Steissende des Embryo kommen ausserdem Reste des Schwanzdarmes und neurenterischen Stranges ebenso in Betracht, wie am Kopf Reste der Hypophysentasche. Über solche Reste am Steissende bei Föten berichtet Verf. in einer in Virchows Archiv Bd. 180 erschienenen Abhandlung. Dass aus solchen Resten Tumoren entstehen können, welche teils ektodermale, teils entodermale Epithelbekleidung haben, ist zweifellos. Einen komplizierteren Bau braucht man ihnen dagegen nicht zuzutrauen, ebensowenig etwa wie den branchiogenen oder den Tumoren aus Resten des Gartnerischen Ganges.

Zersprengung einer Augenanlage, sondern denkt mit Fischel daran, dass ein lokal missbildetes aber im Überschuss angelegtes Gewebe des Körperendes sich zu hochdifferenziertem Neuroepithel entwickelte. Diese Frage wäre wohl erst dann im Sinne Fischels zu entscheiden, wenn alle oder ein grosser Teil der Sakraltumoren aus nervöser Substanz beständen und ungewöhnliche Differenzierungen aufwiesen. — Vorläufig ist es durchaus nicht unangebracht angesichts der hochentwickelten Sakralparasiten Chiaris für Aschoffs Fall eine Tumorbildung aus der Zentralnervensubstanz eines Parasiten anzunehmen und zwar aus undifferenziertem Material. —

Die gleiche Entstehung aus Blastomeren vorausgesetzt können wir die frühzeitige Geschwulstbildung am Steissende gegenüber der meistens erst im späteren Leben einsetzenden Teratoidentstehung im Ovarium nur durch die geschütztere Lage der Keime in letzterem verstehen, welche es ihnen ermöglicht, ohne Proliferation sich auszudifferenzieren, also Teratome (Ovarialdermoide) zu gestalten und wenn sie daran gehindert werden durch die Umgebung, dann wohl noch geschützter liegen dürften, so dass erst spätere pathologische Umwandlungen in der Umgebung die Proliferation der indifferenten Keime verursachen. — Am Steissende dagegen befinden sich die Keime mindestens allen mechanischen Störungen von innen und aussen mehr ausgesetzt.

Schlussbemerkungen.

Wir lernten eine grosse Reihe von embryonalen Gewebseinschlüssen insbesondere von Gewebsversprengungen kennen, von denen sich manche mit ziemlicher Genauigkeit zeitlich und örtlich bestimmen lassen. Wir fanden nicht die Keimausschaltung im Sinne der Differenzierungshemmung (Wilms) als Ursache der Gewebsheterotopien, sondern sahen uns durch die strenge Lokalisation gewisser Versprengungen genötigt, lokale Ursachen ausfindig zu machen, lokale Entwicklungsstörungen, welche zu falschen „illegalen“ Gewebsverbindungen führen. Hierdurch werden die Zellen in ein fremdes Gebiet geleitet infolge der normalen Grenzverschiebungen anfangs benachbarter Teile. Wir konnten diese Annahme bis zu der Blastomerenversprengung ausdehnen; denn auch in der ersten Entwicklungszeit herrscht in der Norm kein Spiel des Zufalls in der Zellanordnung. Aktives Wandern in willkürlichen Bahnen ist in der Entwicklung ausgeschlossen. Ebenso wenig wird eine Differenzierungshemmung aus inneren Ursachen zugegeben; stets muss ihr eine äussere Störung, eine Dislokation vorausgehen, welche den Keim durch ungewohnte Umgebung an der Differenzierung hemmt. — Immer

hin scheint eine Akklimationisation auch leicht angängig, da sich zweifellos ein grosser Teil aller versprengten Keime zum normalen Ende ausdifferenziert.

Eine andere Frage ist, ob durch die Versprengung die Zellen befähigt werden, mehr Qualitäten zu entwickeln, als am normalen Platze, wie Fischel meint. Der Autor dieser Hypothese beschränkt sie auf die Keimblätter, deren Spezifität er anerkennt; wir könnten sie auch bis auf die Blastomeren rückwärts ausdehnen, ohne der Marchand-Bonnetschen Teratomhypothese dadurch Eintrag zu tun. Wie weit diese Hypothese praktische Berechtigung hat, steht noch dahin; die Ultradifferenzierung infolge Verlagerung setzt günstigere Entwicklungsbedingungen voraus. Hierbei muss man scharf auseinanderhalten die Frage, ob die Ultradifferenzierung durch die Verlagerung an und für sich begünstigt werden soll oder erst durch die Geschwulstproliferation. Die Verlagerung wäre dann nur als das einleitende Moment zu betrachten, insofern sie eventuell zur Geschwulstbildung führt oder prädisponiert. Die Verlagerung für sich allein hat nämlich nach unseren bisherigen Erfahrungen keinen differenzierungsfördernden Einfluss vertragen. Theoretisch betrachtet hängt diese Frage davon ab, ob und in welcher Weise der korrelative Einfluss einerseits der normalen Umgebung, andererseits der neuen ungewohnten Umgebung auf die Zellen wirkt. Denn dieser Einfluss könnte an verschiedenen Stellen ein sehr verschiedener sein, fördernd, belanglos oder hemmend. Man darf nun nicht diesen Einfluss lediglich in der Gefässversorgung suchen, sondern in erster Linie in den biochemischen und in den mechanischen Korrelationen. Da wir nirgends völlige Lostrennung der versprengten Keime voraussetzen, so fügen letztere sich organisch ein und werden dementsprechend auch vaskularisiert. So scheint es mir auch richtiger anzunehmen, dass die embryonalen Gefässverbindungen nicht etwa Ursache von Keimversprengungen und Dislokationen ganzer Organe sind, sondern sekundär infolge der Versprengung und Dislokation von den Keimen und Organen veranlasst werden, entsprechend mitzuwachsen und einen Umfang anzunehmen, den sie sonst an diesen Stellen nicht erreichen. So z. B. an den Nebennierenknötchen und an dislozierten Nieren. Verbleibt eine Niere im kleinen Becken, so erhält sie natürlich nicht die normalen Gefässverbindungen, aber die embryonalen Gefässe, welche das Nierenblastem anfangs versorgen, werden grösser und wachsen infolge der Beanspruchung durch das wachsende Organ zu ganz respektablen Stämmen aus. Dass diese abnorme Gefässverbindung nicht Ursache sondern Folge der Dislokation sei, schliesst Verf. aus einem Falle von Niere im Becken, deren Venen mit zwei Ästen, eine aus dem Hilus, eine andere zwischen den Renculis austretend mit einem gemeinsamen

Stamme unmittelbar unter der Cava inferior in die Vena iliaca sin. communis mündet, während auf der Hinterseite der Niere eine Vene zur Hypogastrica zieht. Von der Arteria iliaca communis geht dicht oberhalb ihrer Teilung ein Zweig zum Hilus, während nahe am unteren Nierenpol noch ein Ast von der Arteria glutaica superior in die Niere tritt. Man kann nicht gut annehmen, dass alle diese Gefäße sich verschworen hätten, die Niere im Becken festzuhalten, muss vielmehr folgern, dass sie infolge des verfehlten Ascensus der Niere durch Beanspruchung mitgewachsen sind. Als Ursache in diesem Falle von Nierenverlagerung kann man die Schwäche des Ureters ansehen, welcher sehr eng und kurz ist, während der Ureter der anderen Seite viel stärker ist und geschlängelt verläuft; natürlich ist es nicht die Schwäche des Ureters allein, sondern des umgebenden Mesenchyms zugleich.

Wenn wir also, um darauf zurückzukommen, nicht den Einfluss der Gefäßversorgung für die Indifferenz oder wenigstens für die zweifelhafte teilweise Differenzierungshemmung gewisser Keimversprengungen anschuldigen, so müssen wir fragen: fehlen diesen Keimen die normalen nachbarlichen Korrelationen als auslösende Momente, ohne welche die Differenzierung unmöglich oder nur verlangsamt von statten gehen kann oder wirkt etwa die abnorme Umgebung direkt hemmend auf die Differenzierung? — Diese Frage scheint schwer zu beantworten, aber sie muss aufgeworfen werden, weil sie für die Geschwulstprobleme von Wichtigkeit ist. Nun denn, nach dem oben geschilderten Befunde von Gewebsversprengung in der Vagina einer Neugeborenen, in welcher sich Drüsenkanäle eines sonst nicht zur Differenzierung kommenden Blastems (Zwischenblastem) ausbilden, ebenso quergestreifte Muskulatur, während einzelne Teile von beiden Gewebsarten noch nicht ausdifferenziert sind, scheint es doch, als ob die qualitative Differenzierung keineswegs gehindert sei; die temporäre Hemmung kann man nun kaum in dem Mangel der nachbarlichen biochemischen Korrelationen suchen, da die quergestreifte Muskulatur hier keinen so ungewöhnlichen Boden besitzt, zumal sich auch ganz vereinzelte lange wohldifferenzierte Fasern an anderen Stellen fanden. Hier muss man also wohl an eine direkte und zwar mechanische Hemmung in den abnormen Spannungsverhältnissen der fremden Umgebung denken. Vor Verallgemeinerung sei gewarnt, da, wie bemerkt, der Einfluss der normalen und abnormen Umgebung an verschiedenen Stellen und Geweben verschieden sein kann.

Jedenfalls darf man nicht mit Ribbert von einer funktionellen Unabhängigkeit sprechen und annehmen, der Organismus verliere seinen Einfluss auf die „isolierten Teile“. Eine völlige Isolation gibt es nicht; Ribbert selbst steht jetzt auf dem oben vertretenen Standpunkte, dass

auch die versprengten Gewebe dauernd im organischen Zusammenhang mit der Umgebung bleiben.

Verallgemeinern dürfen wir unsere aus den Befunden embryonaler Versprengung bisher gemachten Erfahrungen nicht, sondern wir müssen diejenigen mit zu Rate ziehen, welche sich aus der Geschwulstlehre ergeben. — Die Differenzierung der versprengten Keime kann gehemmt sein, sie kann aber auch verlangsamt in anderen Fällen von statten gehen; eine Ultradifferenzierung ohne Geschwulstbildung ist sehr unwahrscheinlich, aber auch mit Geschwulstbildung bisher nicht erwiesen.

Wenn wir nun zum Schlusse einige Bemerkungen über die Beziehung der „embryonalen Gewebseinschlüsse“ zur Geschwulstbildung hinzufügen dürfen, so haben wir gesehen, dass die abnorme Persistenz embryonaler Organreste im weiblichen Genitalsystem nicht zur Tumorenbildung in besonderem Grade hinneigt. Organreste behalten keinen embryonalen Zellcharakter, sondern differenzieren sich ebenso weit aus, wie es dem heterosexuellen Homologen möglich ist. Auch die im Grenzkampf zweier sich begegnenden Epithelarten verbleibenden Überreste der einen Epithelart unter oder zwischen der anderen differenzieren sich zum normalen Ende, fügen sich dem Zellverbände ein oder bilden Cysten unter der Oberfläche; auch hier keine nennenswerte Neigung zur Tumorbildung.

Die Abtrennung zusammengehöriger Gewebsteile verhält sich offenbar verschieden, je nachdem die Zellen während der Abtrennung von ihrem Mutterboden bereits differenziert waren oder nicht. — Die zahllosen Abtrennungen von Epithelien mit und ohne nennenswerte Beteiligung des Stromas scheinen keineswegs häufig geschwulstmässig zu proliferieren, obgleich zweifellos sehr frühzeitige Versprengungen von Epithelien vorkommen. Die differenzierten Gewebe scheinen ebenso wie die abnorm persistenten Gewebe der Geschwulstbildung keinen nennenswerten Vorschub zu leisten.

Anders die indifferenten Keime; hier lässt sich eine Vorliebe für echte Geschwulstbildung sicherlich nicht wegleugnen, da diese schon angeboren oder in der ersten Kindheit vorkommt; und wenn die Keime sich bis in das spätere Leben indifferent erhalten, so entsteht offenbar noch leichter ein Tumor aus ihnen und zwar selbst an solchen Stellen, an welchen die Keime vermutlich dank ihrer geschützten Lage sich erfahrungsgemäss oftmals ungestört oder unter gewisser Hemmung ausdifferenzieren (Ovarialteratom, mesodermale Mischgeschwülste).

Also auch die Verlagerung und Versprengung der indifferenten Keime ist nicht unbedingt von Geschwulstbildung gefolgt. — Wir verdanken Ribberts Überlegungen in erster Linie die Anbahnung zu einem Verständnis in diesen Fragen, deren Beantwortung allerdings im

weiten Felde liegt. Trotz der Klarheit, welche wir in vielen Gesichtspunkten gewonnen haben, werden die Hauptfragen nicht beantwortet, sondern nur umschrieben.

Wir müssen grossen Wert auf das Ergebnis unserer Untersuchungen legen, welche zeigen, dass die Keimversprengung unabhängig von geschwulstartiger Proliferation erfolgen kann und auch nicht notwendigerweise nachträglich dahin führen muss. — Warum der Keim aber in einem Falle ungestört ausdifferenziert, im anderen geschwulstartig proliferiert, das wissen wir nicht und können es nur umschreiben. Ribbert meint, das hänge von dem Unabhängigkeitsgrade der Keime ab. Fehlen die wachstumsregulierenden Einwirkungen, so proliferieren die Zellen. — Das ist jedoch keine Aufdeckung der Ursache, sondern vielmehr eine Definition der Geschwulstbildung. Ungehemmte Proliferation und Unabhängigkeit von der Wachstums hemmung ist doch ein und dasselbe. Warum fehlt aber einmal die Hemmung, ein andermal nicht, oder warum sind die Zellen zuweilen unabhängig von ihrer Umgebung?

Darauf antwortet Ribbert: die Blutversorgung könne ungenügend sein. Das kann man jedoch nicht zugeben, denn das Teratom gebraucht doch auch Blutversorgung in beträchtlicher Masse; warum liefert die Blastomere also nicht in jedem Falle ein Teratoid? Hier findet sich gerade zwischen den Keimdrüsenteratomen und den oft kongenitalen sakralen Teratoiden eine Differenz, welche wohl, wie oben gesagt, äussere Ursache haben mag, aber nicht in der Gefässversorgung.

Ribbert sagt, dass die Keime, aus denen Geschwülste hervorgehen, von Anfang an, wenn die äusseren Bedingungen ihrem Wachstum günstig sind, die Charaktere der Neubildung zeigen; „Wachstum“ zeigen unsere Versprengungen wohl, aber keine „Charaktere der Neubildung“. — Ribbert gibt zwar zu, dass die Keime auch mangels Blutversorgung untätig verharren können, wenn sie aber zu proliferieren beginnen, so seien es sofort Tumoren. Gewiss, denn die Tumorbildung ist ja Proliferation. Daraus können wir aber nicht mit Ribbert den Schluss ziehen, dass die Tumoren als solche schon sofort in der Keimisolierung angelegt seien. Die Wucherung kann in jedem Stadium der Teratombildung erfolgen, so gut wie an einem beliebigen anderen Gewebe. Nur wenn der Anstoss zur Geschwulstbildung die indifferenten Keime trifft, resultiert ein Teratoid; ebenso liefert der mesodermale Keim nur dann eine echte Mischgeschwulst, aus deren Proliferation also mehrere Gewebsarten hervorgehen, wenn der Keim noch nicht ausdifferenziert ist zur Zeit des Proliferationsreizes; das Wort „Reiz“ soll nur als Ausdruck für die unbekannte Grösse dienen. — Wir können also nur feststellen, dass die versprengten Keime in einem Falle längere

Zeit indifferent bleiben, als im anderen Falle; dagegen wissen wir nicht, warum sie einmal frühzeitig proliferieren, im anderen Falle nicht. Genauer gesagt, wir kennen den Anstoss zur Geschwulstbildung nicht und wissen nicht, unter welchen Umständen er wirksam einsetzen kann, müssen aber nach den jetzigen Erfahrungen sagen, dass er zu jeder Zeit des Lebens des Trägers und des Lebens der versprengten Keime einsetzen kann.

Ferner wissen wir, dass indifferente Keime Neigung zu frühzeitiger Geschwulstbildung haben; irgend eine Folgerung ergibt sich jedoch daraus vorläufig nicht. Wir können daraus einzig und allein schliessen, dass die Keime nicht nur eine frühzeitige, sondern überhaupt eine grössere Neigung zur Geschwulstbildung haben, dass demnach der Anstoss oder „Reiz“ zur Geschwulstbildung bei verschiedenen Zellen qualitative oder quantitative Unterschiede erfordert. Es genügt also ein geringerer „Reiz“, um die indifferenten Keime in geschwulstartige Proliferation zu versetzen.

Die Neigung zur Geschwulstbildung kennen wir auch an verschiedenen Organen des Erwachsenen (Mamma, Uterus etc.): auch daraus erfahren wir gar nichts. Wenn also Ribbert sagt, dass wir keine andere Geschwulsthypothese so sicher stützen können wie „die Genese der Tumoren aus abgesprengten Gewebsbezirken“, so kann man das nicht eine ätiologische oder kausal genetische Hypothese nennen. Unser Wissen ist in diesem Falle nur histogenetisch. Aus der frühzeitigen Disposition ersehen wir nicht mehr und weniger als aus der Disposition überhaupt.

Die Verallgemeinerung der Anschauung Ribberts auf die Mehrzahl der Tumoren erfreut sich bisher keiner allseitigen Anerkennung. — Nachdem Ribbert selbst angenommen hat, dass die bereits mehr differenzierten Keime nicht zur Geschwulstbildung neigen, sollte er bei den einfachen Tumoren, wie z. B. den Myomen überhaupt nicht zu Keimversprengungen greifen. Da er nun ausserdem die „Versprengung“ in Übereinstimmung mit unseren obigen Anschauungen nur als eine „Trennung von ihrem Mutterboden“ auffasst, so wäre eine Versprengung von Muskelkeimen in der Uterusmuskulatur ein Widerspruch in sich. — Nur auf fremden Boden versprengte Keime werden nach unserer bisherigen Erfahrung in ihrer Differenzierung gehemmt und diese verraten in der Tat Disposition zu frühzeitiger und wahrscheinlich häufiger Geschwulstbildung, woraus, wie gesagt, weder die kausale Genese erkennbar ist, noch Rückschlüsse auf Tumoren der Erwachsenen gestattet sind. Wenn wir in dieser Richtung sehr wenig wissen, so ist es gut, uns dessen bewusst zu sein, damit wir auf dem von Ribbert mit sehr

dankenswertem Erfolge angebahnten Wege zur Erkenntnis fortschreiten können. —

Immer brennender wird das Verlangen nach Lösung der Geschwulstprobleme; mehr und mehr rücken die embryonalen, jugendlich gebliebenen Zellen (Rössle 225 b), das Liegenbleiben unverwendeter Zellen usw. (Albrecht) in den Vordergrund, aber alles dies erklärt uns nicht die extreme Wucherungsfähigkeit dieser Zellen zu Tumoren, deren Grösse das Mutterorgan um ein Vielfaches an Grösse übertreffen kann, während die liegengebliebene oder embryonale Zelle nur zum Aufbau eines Teils vorgesehen war. Nichts macht uns ferner die „Malignität“ verständlich; eine einzige Zellart kennen wir als physiologisches Paradigma des „malignen“, destruierenden Zellwachstums; die Trophoblastzellen dringen physiologisch in die Schleimhaut vor, aber wenn die Uteri entzündlich verändert sind, dringen sie ebenso wie bei Tubargravidität tief und in so grossen Mengen in die Muskulatur, dass man, wie auch Verf. bei myomatösen und an Portiokarzinom erkrankten Uteri gesehen hat, sie morphologisch nur mit malignen Neubildungen vergleichen kann. Diese Chorionepithelien scheiden nicht nur aus ihrem Zellverbände aus, sie dringen nicht nur in entzündlich verändertem und normalem Gewebe vor, sondern sie zerstören auch das Gewebe, ganz besonders die Gefässwände und dennoch besitzen sie nicht die Fähigkeiten der „malignen Neubildung“, können dieselben aber bekanntlich unter uns unbekannten Umständen erwerben. Hier haben wir also eine embryonale Zellart, welche schon physiologische Destruktionskraft mitbringt und welche in den entzündlich veränderten, ja sogar an Karzinom erkrankten Uteri in die Tiefe dringt und verlagert wird, aus ihrem Zellverbände ausscheidet und glänzende Ernährungsbedingungen in dem hyperämischen Organ findet und dennoch sehen wir nur ausnahmsweise Karzinom daraus hervorgehen. Spricht das nicht für eine Veränderung des Zellcharakters im Sinne von Hansemanns, Benekes, Hausers, Lubarschs u. a.? Wer vermag es zu entscheiden? Jedenfalls liegt es nahe, an den Ausfall einer normalen Hemmung zu denken, aber nicht mit Weigert und Ribbert an den Hemmungsausfall der Umgebung, wogegen alle Experimente und pathologisch-anatomischen Erfahrungen sprechen oder doch jedenfalls nicht an diesen allein, sondern in erster Linie an die Aufhebung einer normalen Hemmung in der Zelle selbst, welche die normalen Funktionen reguliert, oder richtiger regulieren hilft, da der korrelative Einfluss der übrigen Zellen ausser Frage steht. Diese innere Hemmung kann den Zellfunktionen übergeordnet sein, sie kann aber auch darin bestehen, dass die Funktionen sich gegenseitig das Gleichgewicht halten. — Wenn man nun bedenkt, dass die versprengten Zellen scheinbar durch die äusseren Einflüsse, zum Teil sogar durch mechanische, in ihrer

Differenzierung gehemmt werden, so kann man die Vorstellung gewinnen, es entstände hierdurch in den Regulationszentren der Zelle oder in den Regulationsbeziehungen der einzelnen Zellfunktionen untereinander eine Gleichgewichtsstörung etwa in dem Sinne, dass aus Anlass der gehemmten Differenzierung auch die Hemmung leidet, welche der Zellteilung vorsteht und dass deshalb die indifferenten Keimversprengungen mehr zur Geschwulstbildung neigen als ausdifferenzierte Zellen, oder dass sie eines geringfügigeren Anlasses dazu bedürfen als diese letzteren¹⁾. —

Alle Bemühungen, die Geschwulstprobleme unter Heranziehung äusserer Faktoren oder gar von Parasiten zu lösen, d. h. zu verstehen, werden scheitern. Keine Erklärung wird befriedigen, solange wir die Organisation und Funktion, also die normale Biologie der Zelle, nicht besser kennen als heute. Das kann uns jedoch nicht entmutigen; denn wie in so vielen Dingen können wir vielleicht auch in diesem Punkte von der Pathologie auf die normale Biologie Rückschlüsse machen, wenn wir fortfahren, die Unterfragen in der Geschwulstlehre zu lösen, und dazu gehört gewiss auch die Kenntnis der embryonalen Gewebeeinschlüsse. —

Verf. glaubt mit den obigen, aus einer immerhin noch kleinen Zahl von Befunden sich ergebenden Deduktionen weniger feststehende Antworten zu geben, vielmehr beabsichtigt er Fragen zu stellen, welche durch andere Funde von Gewebsheterotopien vielleicht eine Lösung erfahren können. — Wir müssen uns bewusst sein, dass unsere Erfahrungen auf diesem Gebiete noch relativ grober Natur sind; insbesondere entziehen sich etwaige „unverwendete“ Zellen noch durchaus unserer Kenntnis; ebensowenig haben wir eine klare Vorstellung, welche Rolle dieselben spielen, ob sie normalerweise unverwendet und embryonal bleiben, ob sie phylogenetische Bedeutung haben im Haushalt der Organbildungen, retrospektive oder prospektive phylogenetische Bedeutung, oder ob sie nur pathologischerweise unverwendet bleiben und unter welchen Umständen dies ihnen ermöglicht wird.

Nachtrag.

Ein Teil der Schlussbemerkungen, welche vor Jahresfrist geschrieben wurden, sind heute nicht mehr ganz am Platze.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Verf. macht die Interessenten der Geschwulsttheorie auf eine kürzlich erschienene Arbeit aufmerksam von Goldschmidt: Der Chromidialapparat etc. Zoolog. Jahrb. Abteil. f. Anat. u. Ontog. Bd. 21. 1904. Goldschmidt kommt zu dem Resultat, dass jede tierische Zelle ihrem Wesen nach doppelkernig sei; ein Teil steht den somatischen Funktionen vor, Stoffwechsel und Bewegung, der andere Teil der Fortpflanzung.

Neuerdings hat nämlich Ribbert¹⁾ bei Karzinomentstehung nicht mehr den Hauptwert auf die embryonal versprengten Zellen gelegt, sondern auf primäre entzündliche subepitheliale Bindegewebsveränderungen, welche das Tiefenwachstum des Epithels auslösen; das zellreiche Bindegewebe bildet keine Schranke mehr, das Epithel wuchert in die Tiefe regellos, weil das Bindegewebe nicht in typischer Weise mitwächst und „schaltet sich allmählich selbst aus“. Sekundär begünstigt wird die Vermehrungsfähigkeit der Epithelien durch einen Rückschlag, eine Art von Entdifferenzierung infolge mangelnder funktioneller Inanspruchnahme und durch Störung des Stoffwechsels in der Umgebung infolge behinderter Entfernung der regressiven Elemente und der von den Epithelien ausgeschiedenen Stoffe.

Auch die embryonal versprengten Epithelien bedingen an sich nicht Karzinombildung, sondern müssen durch denselben Faktor der subepithelialen zelligen Umwandlung des Bindegewebes in die Tiefe eindringen, um karzinomatös zu werden.

Wir wissen nun zwar aus unseren obigen Erörterungen, dass das Tiefenwachstum der Epithelien an und für sich nicht zur Karzinombildung im Genitalkanal führt, auch nicht, wenn das benachbarte Bindegewebe zellig wird, wir können auch die „allmähliche Selbstausschaltung“ ursächlich ebensowenig begreifen, wie die hierdurch gewonnene Fähigkeit in alle anderen Teile hineinzudringen, besonders in den Metastasen, auch scheint die sekundäre Begünstigung der Zellvermehrung durch behinderte Abfuhr in ihrer schädlichen Wirkung auf die Umgebung anstatt auf die Epithelien selbst und angesichts der häufigen Cystenbildung aus abgetrennten Epithelien ohne die schädigende Wirkung der angestauten Sekrete wenig gut begründet, und schliesslich treffen alle von Ribbert betonten Momente nicht zu für jene Fälle, welche als Karzinome und maligne Adenome bereits zu erkennen sind, ehe sie in die Tiefe dringen, aber alles das und noch vieles andere kann uns nicht hindern, die Änderung in Ribberts Ansicht über die embryonal versprengten Zellen in den Vordergrund des Interesses zu rücken, welches seine Auseinandersetzungen beanspruchen müssen. Ribbert spricht hier die gleiche Ansicht aus, welche wir oben über die embryonal versprengten Zellen vertreten haben; er gesteht ihnen höchstens eine unumschränkere Wucherungsfähigkeit zu, als den ausdifferenzierten Zellen²⁾.

1) H. Ribbert, Die Entstehung des Karzinoms. Bonn 1905.

2) Die inzwischen am 24. April und 14. Mai 1905 in der Berliner Ges. f. Geb. u. Gyn. demonstrierten Fälle von embryonalen Gewebversprengungen usw. sind identisch mit den in obiger Abhandlung erwähnten.

Das Material an Tieren und Tierembryonen habe ich mir selbst beschafft teils aus dem Zentralviehhof teils durch Zucht. Die Genitalien des oben erwähnten Orang-Utan verdanke ich R. Virchow.

Die Föten und Neugeborenen stammen aus der Königlichen Universitäts-Frauenklinik; Herrn Geheimrat Olshausen und Herrn Professor C. Ruge bin ich hierfür besonders dankbar.

Genitalien von Kindern und Erwachsenen erhielt ich durch lebenswürdige Erlaubnis des Herrn Professor von Hansemann aus dem Krankenhause Friedrichshain.

Das pathologische Material entstammt in erster Linie aus der Klinik des Herrn Professor Mackenrodt und aus der Klinik von Dr. Rumpf; beide haben mir ihr reiches Material in lebenswürdigster und uneigennützigster Weise stets zur Verfügung gestellt.

Eine grosse Reihe von chirurgischen und gynäkologischen Präparaten wurde mir in ebenso freundlicher Gesinnung und aus Interesse für die Sache übersandt von den Herren Dr. Bröse, Dr. Czempin, Professor Dr. Döderlein (Tübingen), Dr. Emanuel, Dr. Fleischlen, Dr. Grosse, Dr. Henkel, Dr. Heymann, Dr. Keller, Dr. Knorr, Dr. Kretschmar (Wiesbaden), Dr. Lesse, Dr. Löhlein, dirig. Arzt des Lazaruskrankenhauses, Dr. Müllerheim, Dr. Odebrecht, Dr. Schwalbach, Dr. Seelig, Dr. Siefert, Dr. Wegscheider, Dr. Weidling (Halberstadt) und Dr. Wulsten.

Für die reiche Unterstützung seitens aller dieser Herren bin ich ausserordentlich dankbar und wollte nicht versäumen, dies am Schlusse vorliegender Arbeit besonders hervorzuheben.

Berlin, im Mai 1904.

5. Über Epithelmetaplasie.

Von

Gustav Fütterer, Chicago.

Mit 3 Tafeln.

Literatur.

Auge.

1. Michel, J., Lehrbuch d. Augenheilkunde.
2. Leber, Graefes Arch. f. Ophthalm. Bd. 29.

Nase.

3. Suchanek, H., Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1891. Bd. 4.
4. Schuchard, Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 340. 1889.
5. Habermann, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 21. Heft IV. 1900.
6. Büngner, Langenbecks Arch. Bd. 39. 1889.
7. Kahn, Z., Wiener klin. Wochenschr. 1890. S. 853.
8. Zarniko, Virch. Arch. Bd. 128. 1892.

Ohr.

9. Voltolini, Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1868. Nr. 9. zitiert nach Wendt.
- 9a. Wendt, Arch. f. Heilk. von Wagner. Bd. XIV.
10. Lucae, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. VII. 1873.
11. Knapp u. Moos, Arch. f. Augen- u. Ohrenheilk. Bd. IV. S. 162.
12. Habermann, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 27 u. 29. S. 42.
13. Zeroni, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 42. 1897.
14. Kessel, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 4.
15. Steudener, Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 4.
16. Troeltsch, Lehrb. d. Ohrenheilk. 5. Aufl. S. 425.
17. Bezold, Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 20.
18. Derselbe, Zeitschr. f. Ohrenheilk.
19. Schwartz, Chir. Krankh. d. Ohres. S. 221.
- 19a. Virchow, Virch. Arch. Bd. VIII. S. 371.

Larynx, Trachea, Bronchien und Lungen.

20. Virchow, Berl. klin. Wochenschr. 1887.
21. Posner, Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 30.

22. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 30.
23. Heymann, Virch. Arch. Bd. 118.
24. Haycroft, Quarterly Journ. Micr. S. New Series No. CXX. Vol. 80 Part. 4. 1890.
25. Carlier, Quarterly Jour. Micro. S. New. Series No. CXX. Vol. 30 Part. 4. 1890.
26. Kanthak, Virch. Arch. Bd. 118, 119 u. 120.
27. Bergengrün, Virch. Arch. Bd. 118. 1889.
- 27a. Reiche, Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1893.
28. Virchow, Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 50. S. 1185.
- 28a. Friedländer, Fortschr. d. Med. Bd. III. Nr. 10. 1885.
29. Siegert, Virch. Arch. Bd. 129. 1892.
30. Pässler, Virch. Arch. Bd. 145. 1896.
31. Ernst, Zieglers Beitr. Bd. 20. S. 155.
32. Siegert, Virch. Arch. Bd. 134.
33. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten, Bd. II. S. 899.
34. Perls, Virch. Arch. Bd. 56. S. 437.
35. Grünwald, Münch. med. Wochenschr. 1889. Nr. 32.
36. Wolf, Fortschr. d. Med. 1895.
37. Ohloff, Über Epithelmetaplasie an der Schleimhaut von Gallenblase u. Trachea. Diss. Greifswald, 1891.
38. Teschendorff, Ein Fall von multiplen Papillomen der Larynx und der Trachea. Diss. Königsberg, 1893.
39. Schmidt, Die Krankheiten der oberen Luftwege. Berlin 1896.
40. Griffini, Gac. Cliniche de Torino. 1875.
41. Fuchs, Beitr. zur Kasuistik des primären Lungenkarzinoms. Diss. Leipzig. 1890.
42. Japha, Über prim. Lungenkrebs. Diss. Berlin. 1892.
43. Wechselmann, Ein Fall von primärem Lungenkrebs.
44. Seht, E., Beiträge zur Kenntnis des primären Lungenkarzinoms. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.
45. Kretschmer, W., Über das primäre Bronchial- und Lungenkarzinom. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.
- 45a. Simmonds, M., Münch. med. Wochenschr. 1893. S. 189.
46. Tillmann, Drei Fälle von primärem Lungenkarzinom. Diss. Halle. 1889.
47. Stumpf, Diss. Giessen. 1891.
48. Werner, Diss. Freiburg. 1891.
49. Watsuji, Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. I, H. 5. 1904.
50. Siebenmann, Über Verhornung des Epithels im Gebiet des Waldeyerschen adenoiden Schlundrings. Arch. f. Laryng. u. Rhin. Bd. II.
51. Wex, Beitr. zur normalen u. patholog. Histologie d. Rachentonsille. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1899.

Magen und Darm.

52. Posner, Virch. Arch. Bd. 118.
53. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten, Bd. II. 1902. S. 665. 1889. Fig. 180.
54. Bohm, Virch. Arch. Bd. 140. S. 524. 1895.

Gallenblase.

55. Lubarsch, Arbeiten aus d. pathol. anatom. Abteilung des Königl. Hyg. Instituts zu Posen. 1901.
56. Mönkeberg, Virch. Arch. 164.
57. Deetz, Virch. Arch. 164.
58. Pollack, Arbeiten aus d. pathol. anatom. Abteilung d. Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1901.
59. Nehr Korn, Virch. Arch. Bd. 154.

- 60. Bevan, Noch nicht publiziert.
- 61. Hansemann, Die Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl.
- 62. Rhein, Zitiert nach Deetz.
- 63. Weber, Diss. Würzburg. 1891.
- 64. Ohloff, Diss. Greifswald. 1891.

Nierenbecken.

- 65. Rokitansky, Lehrb. der pathol. Anat. Wien. 1861.
- 66. Orth, Lehrbuch spez. path. Anat. Bd. II. S. 208.
- 67. Epstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1882. Bd. 31, S. 63 u. 67.
- 68. Marchand, Langenbecks Arch. Bd. 22. S. 676, 1878.
- 69. Liebenow, Ausgedehnte Epidermisbekleidung d. Schleimhaut d. Harnwege. Diss. Marburg. 1891.
- 70. Kischensky, Zieglers Beiträge. Bd. 30, H. 2.
- 71. Beselin, Virch. Arch. Bd. 99.

Blase.

- 72. Halle, Ann. des mal. des organes. Genitourinaires. 1896.
- 73. Pollack, Arbeiten aus der pathol. anatom. Abt. des Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1901.
- 74. Metcalf und
- 75. Saffort. (Noch nicht publiziert.)
- 76. Thompson, Lectures on some important points connected with the urinary organs. Philadelphia. 1884.
- 77. Cabot, Amer. Journ. of the Med. Sc. Philadelphia. 1891.
- 78. Pollack, Arbeiten aus der pathol. anatom. Abt. des Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1901.

Urethra.

- 79. Thiersch, Der Epithelkrebs. Zitiert nach Marchand.
- 80. Griffith, Transact. of the Path. Soc. of London. Vol. 40.
- 81. Neelsen, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1887. S. 177. 1889.
- 82. Finger, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1887.
- 83. Klebs, Handb. d. path. Anat. S. 68.
- 84. Abbaran, Les tumeurs de la vessie; Paris Steinheil. 1892. S. 132.
- 85. Kaufmann, Deutsch. chir. Lief. 50a.
- 86. Löwensohn, St. Petersburg, Med. Zeitschr. 1862. Bd. II.

Hoden.

- 87. Virchow, Virch. Arch. Bd. 8. S. 401.
- 88. Lotzbeck, zitiert nach Beselin.

Uterus.

- 89. Veit u. Ruge, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 2.
- 90. Ruge, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 8. 1882.
- 91. Zeller, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 11. 1884.
- 92. Gebhard, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 24. 1892.
- 93. Emanuel, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 46. H. 3. 1901.
- 94. Piering, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 8. Wien. 1887.
- 95. Gellhorn, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 36. S. 430.
- 96. Lehmann, Arch. f. Gyn. Bd. 62. S. 439.
- 97. Fränkel und
- 98. Wiener, Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 2. S. 351. 1899.
- 99. Fleischlen, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 32. 1895.

100. Pollack, Arbeiten aus der pathol. anat. Abt. des Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1901.
101. Hofmeier, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 32.
102. Zablotske, Nouv. Arch. d'Obstr. et de Gyn. Bd. 10.
103. Emanuel, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 32. 1895.
104. von Rosthorn, Festschr. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. Wien.

Mamma.

105. Kürsteiner, Virch. Arch. Bd. 136. 1894.

Metaplasie in Krebsmetastasen.

106. Pollack, Arbeiten aus der patholog. Abt. des Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1891.

Experimentelles.

107. Eichholz, „Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie“. Arch. f. klin. Chir. Bd. 65. H. 4. 1902. S. 1009. Von der med. Fakultät der Königl. Albertus-Universität gekrönte Preisschrift.
108. Lubarsch, Die Metaplasiefrage etc. Arb. aus d. pathol. Abteil. d. Königl. hyg. Instituts zu Posen. 1901.

Die Lehre von der Metaplasie, die durch Virchow begründet, und dann unter dem Einfluss der entwicklungsgeschichtlichen Forschungen und Hypothesen fast völlig aufgegeben war, ist in neuerer Zeit wieder zu grösserer Bedeutung gelangt. Wenn auch an dieser Stelle nicht die ganze Metaplasielehre eingehend zur Erörterung steht, so kann es doch nicht vermieden werden, auf einige grundsätzliche Fragen kurz einzugehen. Während man eine Zeit lang unter dem Einfluss der Lehre von der strengen Spezifität der Zellen geneigt war selbst Übergänge von Bindegewebe in Knochen- und Knorpelgewebe, von Plattenepithel in Zylinderepithel und umgekehrt ganz zu leugnen, ist man neuerdings doch durch die Wucht der Tatsachen gezwungen worden, diesen Widerspruch fallen zu lassen, wobei freilich v. Hansemann und Ribbert noch einen sehr zögernden und reservierten Standpunkt einnehmen. Nötig ist es allerdings, den Metaplasiebegriff ganz scharf zu umgrenzen, wie das von Lubarsch (108) geschehen ist, der die Metaplasie sehr scharf einerseits von der Pseudometaplasie, den einfachen Formveränderungen der Zellen, andererseits der Entdifferenzierung, der Umwandlung gut differenzierter Zellen in undifferenzierte, unterscheidet und unter Metaplasie ausschliesslich die Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- und Gewebsstruktur durch andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, von gleichartigem Gewebe gelieferte Struktur versteht. Durch diese Definition werden einerseits die in das Gebiet der Atrophien oder der Rückbildung (Ribbert) gehörigen Formveränderungen, andererseits die Verdrängungen einer Epithelart durch

eine andere ausgeschlossen. Ganz besonders auf letzteren Punkt kommt es an, da die der Epithelmetaplasie abgeneigten Autoren auch heute noch den Einwand erheben, dass es sich in zahlreichen Fällen angeblicher Epithelmetaplasie gar nicht um diese, sondern um ein Einwuchern fremdartigen benachbarten Epithels nach Verlust des ursprünglichen Epithels handelt.

Studiert man nun die Metaplasie-Literatur, so findet man eine Anzahl von Mitteilungen, bei denen in der Tat der Verdacht, dass es sich gar nicht um Metaplasie sondern vielmehr um ein Hereinwuchern handelt, wohl berechtigt ist, doch bleibt auch eine grosse Anzahl von Fällen übrig, die den Stempel der Echtheit tragen und besonders die Metaplasien des Gallenblasenepithels befestigen in uns den Glauben, dass es tatsächlich eine echte Epithelmetaplasie gibt. Fernerhin zeigt uns das Studium der Literatur, dass metaplastische Veränderungen des Epithels insofern nicht ganz harmloser Natur sind, als ihnen sehr häufig Krebsbildung auf dem Fusse folgt.

Im Auge haben Michel (1) und Leber (2) bei chronischer Conjunctivitis am Zylinderepithel Umwandlung in Plattenepithel beobachtet und an der Nase und in ihren Nebenhöhlen, wie auch am Ohr kommen Metaplasien relativ häufig vor, aber sie sind oberflächlicher Natur.

In bezug auf das Vorkommen von Metaplasien in der Nase seien nur die Arbeiten von Suchanek, Schuchard, Habermann, Büngner, Kahn und Zarniko erwähnt.

Suchanek (3) fand in den Ausscheidungen der Nase in Fällen von einfacher akuter Rhinitis und Influenzarhinitis Übergangs- und Pflasterepithelien, von welchen er sagt, dass sie nicht vom Boden der Nasenhöhle oder vom Introitus narium kommen, sondern dass sie von verschiedenen Teilen der Regio respiratoria und sogar von der Regio olfactoris herkommen. In allen diesen Teilen bilden sich nach Suchanek zuweilen inselförmige Epithelmetaplasien, deren Entstehungsur-sachen er in Reizungen sieht, die in Verbindung mit verschiedenen Industrien vorkommen, wie auch in dem Vorhandensein von chronischen Katarrhen.

Schuchard (4) hebt die bemerkenswerte Eigenschaft der Schleimhaut des Antrum Highmori hervor, unter dem Einflusse katarrhalischer Zustände Plattenepithel zu bilden. Er erwähnt ferner, dass ein Hydrops des Antrum Highmori zur Bildung von Steatomen oder Buttercysten führen könne und dass beide vielleicht einer Metaplasie ihre Entstehung verdanken.

Habermann (5) beschreibt ein Cholesteatom der rechten Stirnhöhle. Der Kranke hatte eine Fistel unter dem rechten Augenbrauen-

bogen, aus welchem es dreiviertel Jahre lang eiterte und Habermann glaubt deshalb, dass es sich um ein Hineinwuchern der Epidermis von aussen gehandelt habe.

Büngner⁶ sah ein gutartiges hartes Papillom der oberen Nasenhöhle. Dasselbe war von horniger Beschaffenheit und hatte sich auf dem Boden einer Psoriasis nasi von der Schleimhaut des Septum entwickelt. Es war ausserdem eine Ozaena vorhanden, welche seit den Pubertätsjahren bestanden hatte.

Kahn (7) erwähnt ebenfalls ein hartes Papillom, welches mit einem mächtigen Lager geschichteten Plattenepithels bedeckt war. Die umliegende Schleimhaut wurde nicht untersucht.

Zarniko (8) untersuchte ein Fibrom des Nasenrachenraums, das teilweise mit Zylinderepithel, teilweise mit Pflasterepithel und zwischen beiden Epithelarten mit Übergangsepithel bedeckt war.

Im Ohr fand Voltolini (9) bei Neugeborenen in 14 Fällen konstant grosse Plattenepithelien im Inhalt der Paukenhöhle.

Lucae (10) „Beitrag zur Kenntnis der Perlgeschwulst des Felsenbeins“, 1873, schreibt: „Ich glaube, dass mit dieser allerdings bis jetzt einzelstehenden Beobachtung der Perlgeschwulst im Mittelohr, eine grosse Reihe von Fällen ihre Erklärung finden wird. Man wird nämlich annehmen können, dass bei eitrigen, granulösen Mittelohrentzündungen unter Umständen, die uns bis jetzt unbekannt sind, an den Granulationen eine Proliferation von Epidermis stattfindet, deren ältere abgestossene Schichten sich allmählich in den Räumen des Mittelohrs anhäufen und so schliesslich eine Perlgeschwulst bilden“.

Knapp (11) und Habermann (12) berichten über Fälle von Cholesteatom und zwar war der Fall des letzteren mit eitriger Ohrentzündung und Perforation des Trommelfells verbunden, so dass es sich vielleicht um ein Hereinwuchern der Epidermis und nicht um eine Metaplasie handelte.

Zeroni (13) sah Cholesteatombildung in einem Ohrpolypen und Kessel (14) und Steudener (15) haben das Vorkommen grosser Epithelzapfen in Ohrpolypen beschrieben, ohne Positives über ihre Herkunft angeben zu können.

Die Publikationen von Troeltsch (16), Bezold (17), Siebenmann (18) und Schwartz (19) standen mir nicht im Original zur Verfügung. Auch im Ohr sind die Metaplasien mehr oberflächlicher Natur, während sie in den Luftwegen einen ernsteren Charakter annehmen.

Eine Anzahl von Mitteilungen liegen über metaplastische Zustände im Larynx, in der Trachea, den Bronchien und Lungen vor.

Virchow (20) schrieb im Jahre 1887 über die Epidermoisierung der Plattenepithel tragenden Teile des Kehlkopfs und nannte sie *Pachydermia laryngis* und auch Posner (21) und Fraenkel (22) publizierten bald darauf ihre Beobachtungen über diese Erkrankung.

Heymann (23) meint, dass Epithelmetaplasie im Larynx an Stellen auftritt, welche bei den funktionellen Bewegungen des Kehlkopfs am meisten mechanischen Reizen ausgesetzt sind und Haycroft (24) und Carlier (25) glauben, dass Übergangs- und Plattenepithelien, welche in der Trachea des Erwachsenen gefunden werden, durch mechanische Reizung umgewandelt sind.

Kanthak (26) sagt darüber: „Wir sehen also, dass 1. nach chronischen Reizen eine allgemeine, über den ganzen Larynx verbreitete epidermoidale Umwandlung stattfinden kann oder 2. eine die Kehlkopfschleimhaut nur in einzelnen Stellen angreifende; 3. dass die Übergangsformen von Zylinder zu Plattenepithel, wie Heymann sie schildert, nur Anfangsstadien der Metaplasie sind; 4. Ulzerationen diese Umwandlung fördern und dass 5. je älter und grösser diese epidermoidalen Veränderungen sind, desto besser die Zapfen- und Papillenbildung zutage tritt, indem die Zapfen dann entweder ganz regelmässig oder auch unregelmässig und auch atypisch sein können. Es ist im letzten Falle eben zur *Pachydermia diffusa* gekommen.“ Über die Länge der Epithelialzapfen sagt Kanthak: „Die epidermoidale Umwandlung kann nun am Taschenbände so weit gehen, dass wir eine genuine *Pachydermie* zu Gesichte bekommen, so dass wir schöne und mächtige Papillen sehen, dass Epithelialzapfen sich oft mit einer Regelmässigkeit in die Tiefe erstrecken, wie wir es nur in der Haut zu sehen gewohnt sind.“

Über einen Fall von *Veruca dura laryngis* schreibt Bergengrün (27): „An der Vorderfläche der hinteren Kehlkopfswand waren, auf dem Boden eines chronischen Katarrhs gewachsen, mehrere weissliche höckerige Tumoren vorhanden, deren Oberfläche überall epidermoidalen Charakter mit Verhornung zeigte. Auch er führt diese Bildungen auf Epithelmetaplasien zurück.“

Bei einem primären Trachealkarzinom, welches an der Bifurkationsstelle sass und wobei eine Metastase in der linken Nebenniere vorhanden war, ergab die Untersuchung, dass die Primärgeschwulst ein Plattenepithelkrebs war und dass die Metastase ebenfalls aus Plattenepithelien bestand. Die Schleimhaut in der Nachbarschaft der Neubildung und auch die Schleimdrüsen waren mit unverändertem Zylinderepithel ausgekleidet.

In Luftröhre und Bronchien hat M. Simmonds (45a) öfter eine Metaplasie des Flimmerepithels in verhornendes Plattenepithel beobachtet bei der von ihm als „senile Säbelscheidentrachea“ bezeichneten

Affektion, die meist mit chronischem Bronchialkatarrh und Lungenemphysem verbunden ist.

Über die Krebse der Bronchien sagt Virchow (28): „Es gibt reine Bronchialkrebs, sie bieten meist die Eigentümlichkeit dar, dass sie zu den Kankroiden gehören, indem sie ein stark entwickeltes Plattenepithel führen, wie es in den Bronchien selbst nicht vorkommt, sie verhalten sich in bezug auf ihre Struktur ungefähr so, wie Krebse an den Stimmbändern oder an den Lippen.“ Virchow (28) beobachtete einen reinen Bronchialkrebs, der einen Bronchus erster Ordnung gleich nach der Teilung betraf, sich in ihm eine Strecke weit fortsetzte und durch seine Wucherung eine vollkommene Verstopfung des Lumens bewirkt hatte. Er endigte nach unten in der Form eines Polypen. „Es war interessant zu sehen, dass eine Art von Dissemination in den absteigenden Bronchien stattgefunden hatte, wo eine Reihe neuer kleiner Eruptionen gefolgt war.“

In dem Falle, welchen Friedländer (28) schon vor dem vorigen im Jahre 1885 mitgeteilt hatte, hatte sich ein Kankroid seiner Meinung nach von tuberkulösen Geschwüren eines Bronchus entwickelt, dessen metaplasirtes, verhorntes Pflasterepithelium in eine Kaverne hineingewachsen war.

Siegert (29) fand in den unteren Luftwegen ein Papillom, mit geriffelten Plattenepithelien bedeckt, Epithelzapfen und Epithelperlen enthaltend und umgeben von Flimmerepithel.

Auch Pässler (30) beschreibt einen primären Bronchialkrebs mit Verhornung, welcher nach ihm von einem Keim mit echt epidermoidalem Charakter abzuleiten ist. Einen Plattenepithelkrebs des linken Oberlappenbronchus an seiner Mündung in den Hauptbronchus erwähnt Ernst (31). Es fanden sich gleichartige multiple Metastasen in der Dura mater des Gross- und Kleinhirns und auch hier, wie in dem Falle von Bergengrün eine in der linken Nebenniere.

Fälle von Plattenepithelkrebs der Lunge wurden mitgeteilt von Siegert (32) ein Fall, von Borst (33) zwei Fälle, von denen sich einer in einer Lungenkaverne befand, von Perls (34) ein Fall, von Grunwald (35) ein Fall, nach ihm ausgegangen von den Alveolarepithelien und von Wolf (36) ein Plattenepithelkrebs (sein Fall 3), der von der Lunge und den Bronchien und ein anderer, der von einer Lungen-caverna ausgegangen war.

Fernere diesbezügliche Mitteilungen von Ohloff (37), Teschen-dorff (38), Schmidt (39), Griffini (40), Fuchs (41), Japha (42), Wechselmann (43), Tillmann (46), Stumpf (47) und Werner (48) seien hier nur kurz erwähnt, während zwei neuere Arbeiten, die von E. Sehrt (44) aus Lubarschs und von Watsuji (49) aus Bendas

Institut genauere Berücksichtigung verlangen. Sehrt untersuchte drei, Watsuji sechs Fälle von primärem Hornkrebs der Lunge und Bronchien. Beide Autoren nehmen an, dass der Krebsbildung eine Umwandlung des zylindrischen Bronchialepithels in verhornendes Plattenepithel vorausgeht und Watsuji war sogar imstande, in vier Fällen eine derartige Epithelmetaplasie der Bronchialschleimhaut ausserhalb des Karzinoms und eine Entwicklung des Krebses aus diesen pachydermischen Herden zu erweisen. Auch W. Kretschmer (45), der unter sechs Lungenkrebsen zweimal verhornte fand, nimmt eine Entwicklung aus metaplasiierten Bronchialepithelien an.

Unter dem Titel „Über Verhornung des Epithels im Gebiete des Waldeyerschen adenoiden Schlundringes etc.“ bemerkt Siebenmann (50) folgendes: „Die Neigung zur Wucherung und Verhornung des Epithels kommt in auffälliger Weise nicht nur dem adenoiden Schleimring selbst, sondern auch gewissen Stellen der ihm benachbarten Schlundhautgebiete zu und zwar vollzieht sich dieselbe bald in gutartiger, typischer Weise, bald atypisch in Form der hier relativ häufig zur Beobachtung gelangenden Karzinombildung.“

Wex (51) fand verhorntes Epithel, das sich nicht in die Lacunen hinab erstreckte als Bedeckung der normalen Rachentonsille eines fünf Tage alten Kindes, ferner ziemlich häufig in hypertrophischen Rachentonsillen und zwar stets inselförmig, so dass einzelne Strecken mit Plattenepithel, dicht benachbarte aber wieder mit Flimmerepithel ausgekleidet waren. Er betont, dass dies Verhalten für eine echte Metaplasie spräche und es sich nicht etwa um ein Überwachsen von der Nachbarschaft her handeln könne, weil dann nicht eine derartige Abwechselung zwischen Platten- und Flimmerepithel vorhanden sein würde.

Magen: Im Magen kommt bei gewissen niederen Säugetieren nach Leydig, zitiert nach Posner (52), physiologisch Verhornung der Schleimhaut vor bei Echidna, Halmaturus (Känguruh) und Bradypus (Faultier); das letztere gehört zu den Placentalia und damit einer höheren Stufe an. Diese Tiere haben keine oder nur rudimentäre Zähne und zerkleinern ihre harten Speisen durch Verreibung mit den Magenwänden.

Posner (52) fand Verhornung in der Pars cardiaca und Pars pylorica von Manis (Schuppentier), dem Faultier nahe verwandt. Das Tier hat keine Zähne und zerkleinert hartschalige Termiten im Magen.

Im Magen hat Borst (53) einen Plattenepithelkrebs beobachtet und abgebildet, aber genauere Angaben habe ich darüber nicht gefunden. Plattenepithel und Plattenepithelkrebs im Mastdarm sah Böhm (54), doch handelte es sich seiner Meinung nach um eine Überwucherung der Schleimhaut von der Epidermis des Afters aus. Das sind alle Angaben,

soweit sie sich auf den Magendarmtraktus beziehen, welche wir in bezug auf die uns interessierende Frage besitzen.

Es sind also im Magen und im Darm bis jetzt keine pathologischen Epithelmetaplasien gesehen worden. In der Gallenblase fand Lubarsch (55) eine echte Epithelmetaplasie in Form einer etwa linsengrossen Exkreszenz, chronische Cholecystitis, 4 Gallensteine und Hydrops der Gallenblase. Die Wucherung, welche das Bild eines spitzen Kondyloms zeigte, war von verhornendem und verhorntem Plattenepithel umgeben.

Ausserdem liegen folgende Mitteilungen vor:

Mönkeberg (56): Kankroid in Verbindung mit Adenokarzinom der Gallenblase.

Deetz (57): 4 Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase, denen allen gemeinsam ist, dass es sich um eine primäre, metastasierende Geschwulst der Gallenblase handelt, die sich mikroskopisch auf dem Mutterboden, wie in den Metastasen, als Plattenepithelkrebs erwies. Deetz gibt an, dass es sich um Metaplasien handelte.

Pollack (58): 2 Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase ohne Epithelmetaplasie in der Nachbarschaft (Lubarsch).

Nehrkorn (59): 1 Fall mit verhornenden Lymphdrüsenmetastasen.

Bevan (60) A. D., Chicago, beobachtete einen wohlverbürgten Fall über welchen er mir folgende Mitteilung machte:

Ein 52 Jahre alter Landmann, verheiratet, wurde am 15. Dezember 1903 im Presbyterin Hospital, Chicago aufgenommen und am 12. Januar 1904 entlassen.

Symptome von Gallensteinen, Magenstörungen, Anfälle von Schwindel und Erbrechen, sowie starken Schmerzen in der Gallenblasengegend, Verlust von 20 Pfund Körpergewicht während des letzten Monates. Operation durch Dr. Arthur Dean-Bevan am 21. Dezember 1903. Die Gallenblase war von Adhäsionen umgeben und enthielt Eiter und Gallensteine. Ausgeschabte Gewebsmassen zeigten mikroskopisch teilweise das Bild eines Adenokarzinoms und teilweise das eines Plattenepithelkrebses.

Hansemann (61) bildet einen Fall ab ohne ihn weiter zu beschreiben. Die Mitteilungen von Rhein (62), Weber (63) und Ohloff (64) waren nicht zu erhalten.

Rokitansky (65) hat im Jahre 1861 zuerst cholesteatomartige Veränderungen der Harnwege beschrieben, doch stand mir gerade die betreffende Auflage seines Lehrbuches nicht zur Verfügung. Zitiert nach Glaeser erwähnt Rokitansky Cholesteatome als „epidermoidale Afterbildung, in Form dicker, geschichteter, in grossen Blättern sich abstossender weisser, glänzender Lage von Epidermiszellen, auf einzelnen

umschriebenen Inseln oder in weitläufigen Strecken, nicht selten als Bestandteil einer über den ganzen Apparat bis in die Urethra ausgedehnten Wucherung, auf einer chronisch entzündeten papillären Schleimhaut.“

Orth (66) sagt: „Auf einer zellig infiltrierten Schleimhaut bilden sich atlasglänzende Schüppchen aus verhornten Epithelzellen, welche meist nur eine geringe Ausdehnung besitzen. Die Veränderung kann als Begleiterscheinung anderer auftreten, so bei Tuberkulose, bei cystischer Pyelitis oder mehr selbständig erscheinen, wie in einem von mir sezierten Falle von Xerosis der Bindehaut der Augen, bei dem an beiden Nieren sich an je zwei Kelchen eine, sowohl die Kelche, als die Papillenspitzen betreffende Veränderung zeigte, bestehend in starker Verdickung des Epithels und Umwandlung desselben zu einer atlasglänzenden Masse, auf welcher sich zahlreiche bräunlich-gelbe Konkremente fanden.“

Epstein (67) sah im Becken der rechten Niere „eine weisse, stark glänzende Auflagerung“ und an zirkumskripten Partien eines Ureters in einem anderen Falle „weissglänzende, sehr wenig über die Nachbarschaft prominierende Erhebungen (Cholesteatoma, Rokitansky).“ „Ferner zeigte die Schleimhaut eine deutliche Papillenbildung.“

Marchand (68) beobachtete einen Fall, welcher von Liebenow (69) in einer Dissertation beschrieben wurde. Ein Perinealschnitt hatte bei einem 14jährigen Jungen zur Fistelbildung geführt und es entwickelten sich epidermoidale Veränderungen des Epithels, des harnleitenden Apparates, welche Marchand (68) zuerst auf ein Einwachsen durch die Fistel zurückführte, während er später diesen Gedanken aufgab, weil andere ähnliche Fälle bekannt wurden, in denen sich solche epidermisartigen Veränderungen dieser Teile fanden, ohne dass Fisteln existierten. Es hatte sich ein Cholesteatom an der unteren Seite des Zwerchfells entwickelt, welches wahrscheinlich eine Metastase repräsentierte.

Kischensky (70) beschreibt einen primären Plattenepithelkrebs der Nierenkelche, mit starker Neigung zur Verhornung und Verkalkung. Vom Nierenbecken bis zur Blase fand sich Verhornung der oberen Epithelschichten und die Nierenkelche waren von einer Neubildung erfüllt, die auch auf das Parenchym der rechten Niere übergegriffen hatte. Metastasen fanden sich in der Leber, im rechten Kniegelenk und auch in die Epiphyse und die Diaphyse des Oberschenkels waren die metastatischen Wucherungen eingedrungen.

Beselin (71) fand cholesteatomartige Desquamation im Nierenbecken, bei primärer Tuberkulose derselben Niere, Halle (72) Epidermisierung des Nierenbeckens, des Ureters und der Blase, mit chronischer Cysto-pyelo-nephritis und nach Braatz sah die Schleimhaut

des Nierenbeckens einer exstirpierten Niere epidermisartig aus. Es zeigt sich mikroskopisch eine Bekleidung mit einem der Epidermis gleichenden geschichteten Plattenepithel, mit Stachelzellen, basalen Zylinderzellen und einem Stratum corneum. Die Kranke erholte sich nach der Operation. Die epidermoidalen Abschuppungen hatten wahrscheinlich die Kolikanfälle veranlasst, welche vor der Operation bestanden.

Pollack (73) teilt einen Fall mit, welcher von Lubarsch beobachtet wurde. Im Nierenbecken und bis in die Nierenkelche hinein waren Inseln mit mattglänzenden grauweißen Platten vorhanden, die sich mikroskopisch als typisch verhornendes mit Papillen versehenes Plattenepithel erwiesen. Nach Pollack handelte es sich da um eine reine Metaplasie.

Dr. Wm. T. Metcalf (74) und Dr. Homer E. Safford (75), Detroit, beschreiben einen Fall von Epithelmetaplasie im Nierenbecken mit einem Steine im unteren Teile des Ureters derselben Seite und dem Sitze des letzteren entsprechend, fand sich ein Adenokarzinom. Der Fall wird erst demnächst veröffentlicht werden, doch hatte Dr. Safford die Güte, mir seine Präparate und die Beschreibung des Falles zur Durchsicht zu übersenden. In der Harnblase wurden Fälle beschrieben, von Marchand „ausgedehnte Verbreitung eines Plattenepithelioms auf der Blasenschleimhaut,“ mit Kankroidzapfen und Riffzellen in der Umgebung der Hornkugeln, von Halle (sein Fall 2), chronische hypertrophische interstitielle Cystitis und Epidermoisierung, welche auf die Blasenschleimhaut beschränkt ist (Halle, Fall 4), Blase mit alter Cystitis und völliger Epidermoisierung und ferner von Thompson (76), Cabot (77) und Pollack (78). Thompson (76) erwähnt ein Epitheliom der Blase. Cabot beschreibt einen Fall von Pachydermia vesicae, mit chronischer Cystitis und Pollack-Lubarsch¹⁾ (78) inselförmige Metaplasien in der Blase bei chronischer Cystitis. In der Urethra sah Thiersch (79), zitiert nach Marchand, Epithelkrebs der Pars membranacea und prostatica. Es fand sich eine hühnereigrosse Höhle an Stelle der Pars membranacea und des vorderen Teiles der Pars prostatica, deren in Zerfall begriffene Wandung epitheliale Einlagerungen, konzentrische Haufen verhornter Epithelien enthielt. Thiersch war über die Entstehungsart im Zweifel. Auf Bums Mitteilungen über metaplastische Vorgänge in der Urethra kann ich nur hinweisen, da ich sie leider nicht einsehen konnte.

Auch Griffith (80) beobachtete ein Epitheliom der Urethra und

1) Ich habe seit dieser Mitteilung (1901) im ganzen noch sechs Fälle von inselförmiger, z. T. stark ausgebreiteter Epidermoisierung der Harnblasenschleimhaut bei chronischer Cystitis — stets ohne Fistelbildung — beobachtet. Lubarsch.

Neelsen (81) und Finger (82) fanden Umwandlung von Zylinderepithel, bei chronischer Gonorrhöe. Interessant ist die Beobachtung von Pollack, welcher in der Pars membranacea an der Grenze der Pars prostatica inselförmige Metaplasien und bei entzündeter und ulzerierter Schleimhaut der Urethra, in der Umgebung eines Ulcus auch einen deutlich papilläre, fast gefiederte etwa erbsengrosse Wucherung entdeckte. Die papilläre Wucherung zeigte die Struktur von spitzen Kondylomen, mit zum Teil sehr starker Verhornung. Diese Beobachtung entspricht also der von Lubarsch in der Gallenblase gemachten. Die Arbeiten von Thiersch, Bumm, Klebs (83), Abbaran (84), Kaufmann (85) und Löwensohn (86) standen mir nicht zur Verfügung.

In Hoden fand Virchow (87) in einem Fibrocystoid Enchondrom und Cholesteatommassen und Lotzbeck (88) zitiert nach Beselin ein kirschkerngrosses Cholesteatom.

Uterus: Veit (89) und Ruge (90) sind überzeugt, dass eine Umwandlung des Zylinderepithels der Cervixschleimhaut und des Zylinderepithels der Erosionen in Plattenepithel stattfindet. Ruge bildet Stellen ab, an denen solch eine Umwandlung stattgefunden hat. Zeller (91) will in 63 Fällen Plattenepithel im Uterus beobachtet haben, während Ruge und Gebhard (92) solche Metaplasien im Uterus als etwas Seltenes betrachten, wenn man von den Fällen absieht, bei welchen sie an der Oberfläche von Polypen der Cervix vorkommen, die durch das Orificium externum hinaushängen und solchen, welche bei alten Uterusinversionen entstehen. Bei einer Anzahl von Polypen, von welchen die tiefsten aus dem äusseren Muttermunde hervorragten, fand Küstner eine Decke von Plattenepithel. Eine Kombination von Drüsenkrebs und Hornkrebs im Uterus bespricht Emanuel (93) und für seine Ansicht, dass sich die Epithelien gewucherter Drüsen in Plattenepithel umgewandelt hatten, bringt er sehr überzeugende Abbildungen. In dem Falle von Piering (94), Kankroid des Uterus von der Grösse eines Eies, war der Rest der Mukosa des Uterus mit einer ununterbrochenen Lage von Pflasterepithel bedeckt und Gellhorn (95) publizierte einen Fall von Hornkrebs im Corpus uteri bei einer 66jährigen Frau, welche wegen Fluor mit Holzessig behandelt worden war; sie trug ausserdem ein Pessarium wegen Prolapsus der Vagina. Gellhorn (95) und Lehmann (96) berichten je über einen Hornkrebs. E. Fränkel (97) und G. Wiener (98) sahen in Drüsenkarzinomen des Corpus uteri Zellen auftreten, die Plattenepithelien ausserordentlich ähnlich waren. Dieselben hatten die Fähigkeit, selbständig zu wuchern und eventuell auch Knoten zu bilden, die aus soliden Strängen bestanden. Fleischlen (99) beobachtete einen Fall und sagte darüber: „Alle mikroskopischen Bilder beweisen auf das deutlichste, dass das primäre Plattenepithelkarzinom

des Corpus uteri von dem Oberflächenepithel ausgeht, welches aus ursprünglichem Zylinderepithel in mehrschichtiges Plattenepithel umgewandelt und mit welchem die ganze Uterusfläche ausgekleidet war.“

Pollack (100): Fall 1 diffuses Zylinderepithel-Psammokarzinom des Corpus uteri mit Inseln von echten verhornendem Epithel, Stachelzellen und deutlicher Epithelfaserung. Fall 2 ebenfalls ein grösstenteils zylinderepitheliales Karzinom des Fundus uterides ausgedehntere Partien von Plattenepithelien enthielt. Die Fälle sind ausführlicher von A. Stieda (Lubarsch, Arb. a. d. path. Institut Posen) beschrieben mit typischen Stachelzellen, Epithelfaserung und Verhornung.

Hofmeier (101) meldet vier Fälle, ein Adenokarzinom und typischen Plattenepithelkrebs, ein Plattenepithelkarzinom des Uterus, Plattenepithel- und Drüsenkrebs im Uterus und ein Drüsen- und Plattenepithelkarzinom bei einer 50jährigen Frau, die virgo war.

In einem Falle von Zablotzky (102) führte die Untersuchung ausgekratzter Massen zu der Diagnose eines Plattenepithelkrebses des Uterus und Emanuel (103) beschreibt einen Hornkrebs des Uteruskörpers, wobei die Uterushöhle ganz mit geschichtetem Pflasterepithel ausgekleidet war. Löhlein (zitiert nach Fleischlen) beschrieb einen Plattenepithelkrebs des Uterus.

Von Rosthorns (104) Schrift „Über Schleimhautverhornung der Gebärmutter“ stand mir nicht zur Verfügung.

Mamma: Kürsteiner (105) beobachtete ein Adenom der Milchdrüse mit zylindrischem und geschichtetem, zum Teil verhorntem Epithel.

Krebsmetastasen. Pollack (106): In den Metastasen eines Zylinderepithelkrebses des Magens in der Lunge, welche aus zylindrischen und kubischen Epithelien bestanden, fanden sich Haufen von Plattenepithelien, die fast überall Interzellularbrücken, konzentrische Schichtung und beginnende Verhornung zeigten, eingesprengt. Pollack sagt dann „Dieser letzte Fall ist von besonderem Interesse, da hier die Annahme, dass embryonal versprengte Zellen sich in Epidermiszellen verwandelt hätten, sicher ausgeschlossen werden kann, weil hier im primären Krebs nur Zylinderepithelien auftreten, auch alle die Krebszellen in eklatanter Weise von Zellen abstammen, die entwicklungsgeschichtlich nichts mit Epidermiszellen zu tun haben. Tritt hier nun in Metastasen an einzelnen Stellen eine Metaplasie auf, so beweist es, dass unter dem Einfluss bestimmter äusserer Bedingungen auch Zylinderepithelien echtes Plattenepithel bilden können.“

Es mag sein, dass Pollacks Meinung die richtige ist, aber einen strikten Beweis hat er nicht dafür gebracht, denn einmal hat er sicher nicht — er gibt es nicht an — die ganze Primärgeschwulst untersucht

und dann beweisen der Fall von Plattenepithelkrebs von Borst sowohl wie meine eigenen hier mitgeteilten Beobachtungen, dass sich im Magen auch Plattenepithelien bilden können. Ausserdem finden sich doch unter unseren Literaturangaben mehrere Fälle, in denen in der Primärgeschwulst Zylinderepithelkrebs mit Plattenepithelkrebs kombiniert vorhanden war und wobei es sich um Metaplasien in der Primärgeschwulst handelte.

Diese Übersicht, die auf Vollständigkeit freilich keinen Anspruch machen kann, zeigt bereits, dass die häufigste Epithelmetaplasie diejenige von Übergangs- oder Zylinderepithel in verhornendes Plattenepithel ist. Freilich befinden sich unter den mitgeteilten Fällen manche, bei denen es sich sehr wohl auch um ein Überwachsen des Plattenepithels nach Verlust des Zylinderepithels gehandelt haben kann. Das ist besonders der Fall bei den Plattenepithelbefunden in Nasen- und Nasenrachenraum, auch im Mittel- und inneren Ohr nach Perforation des Trommelfelles bei chronisch-eiterigen Prozessen, während in denjenigen Fällen, wo das Trommelfell unversehrt geblieben ist, diese Möglichkeit ausgeschlossen werden kann. Gerade deswegen war es wünschenswert, die Frage auch experimentell zu prüfen, zumal die bisher darüber vorliegenden Mitteilungen nur spärlich sind. Bezüglich der Bindegewebsumwandlungen ist ja allerdings der experimentelle Beweis durch Sacerdotti geführt, der in experimentell erzeugten Niereninfarkten von Kaninchen echte metaplastische Knochenbildung auftreten sah. Eine experimentelle Erzeugung von Epithelmetaplasien ist dagegen noch fast gar nicht gelungen.

Paul Eichholz (107) kommt daher am Ende des zweiten Teiles seiner Arbeit „Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie“ zu folgenden Schlüssen:

1. „Geschichtetes Plattenepithel kann der Epidermis so ähnlich werden, dass es von ihr nicht zu unterscheiden ist.“

2. „Bei epidermoidalen Veränderungen des Übergangsepithels ist eine Metaplasie nicht mit Sicherheit auszuschliessen, wenn auch in den meisten Fällen, wie in meinen experimentellen Untersuchungen, ein Hineinwuchern der Epidermis von aussen her anzunehmen ist.“

„3. Zylinderepithel kann aus sich heraus nicht Epidermis bilden. Dies wird bewiesen durch meine Experimente und durch meine Untersuchungen an menschlichem Material. Kommt aber noch eine Epithelveränderung an einem normal Zylinderepithel tragenden Organ zustande, so ist dies, wie die Besprechung der einschlägigen Literatur in Übereinstimmung mit den Resultaten meiner Experimente ergeben hat, durch Hinüberwuchern des Plattenepithels, oder durch die Annahme eines versprengten Keimes zu erklären.“

Freilich sind diese Schlüsse durch die Untersuchungen Eichholz' nicht genügend begründet. Schon die Berücksichtigung der Literatur ist eine recht mangelhafte, indem ihm wichtige Arbeiten, z. B. die Lubarschs ganz entgangen sind; aber auch seine Experimente sind gar nicht derartig, dass sie für die Metaplasielehre verwertet werden können, da er vorwiegend Transplantationen fremdartigen Epithels vorgenommen hat, die Wirkung chronischer, besonders mechanischer Reizungen aber nicht erprobte. Es ist besonders auffallend, dass Eichholz auf Grund seiner Versuche alle Fälle von beobachteter Epithelmetaplasie auf Überwachsen oder Keimversprengung zurückführen will, obgleich doch seine Experimente gar nicht sehr für ein Überwachsen sprechen, da das transplantierte Epithel sich meist gut erhielt und nur ausnahmsweise von dem benachbarten Epithel verdrängt wurde. Die ganze Versuchsanordnung geht aber insofern von ungenügenden Voraussetzungen aus, als sie nur mit der Umwandlung alter Zellen in andersartige rechnet, dagegen die von Lubarsch in die erste Reihe gestellte Umwandlung junger, in Neubildung begriffener Zellen gar nicht berücksichtigt.

Nur Lubarsch (108) ist es gelungen, inselförmige Metaplasien in der Harnblase eines Kaninchens zu erzeugen, nachdem er Schleimhautdefekte angelegt hatte, die er chemisch reizte, um ihre Heilung zu verzögern und dann Gallensteine vom Menschen und Kirschkerne in die Harnblase brachte. (Arbeiten aus d. Path. Anat. Abt. d. Königl. Hyg. Inst. zu Posen, 1901, S. 212.)

Immerhin sind dies bisher die einzigen positiven Befunde geblieben und deswegen werden die nachfolgenden Mitteilungen nicht ohne Interesse sein.

Die Beobachtungen über Epithelmetaplasie, welche hier mitgeteilt werden sollen, wurden in einer Serie von Experimenten am Magen von Kaninchen gemacht, die zu dem Zwecke unternommen wurden, den kausalen Zusammenhang zwischen mechanischer Reizung und Krebsentwicklung zu studieren. Ich erwähne das einzig und allein um zu zeigen, unter welchen Umständen die zu besprechenden Befunde erhoben wurden und zu betonen, dass sie zunächst ohne Rücksicht auf die Metaplasiefrage vorgenommen wurden; auch will ich noch ausdrücklich bemerken, dass es sich nicht etwa um erfolgreiche Erzeugung von Krebs handelt.

Die Überlegungen, welche zur Ausführung der zu beschreibenden Operationen führten, sollen nicht weiter besprochen werden, weil das zu weit führen würde und ich verweise bezüglich derselben auf eine frühere Mitteilung (Fütterer, Ätiologie des Karzinoms etc., Bergmann, Wiesbaden, 1901). Es handelt sich hier einfach um eine Fortsetzung der dort mitgeteilten Versuche, zu der ich durch eine Anzahl wichtiger Be-

funde ermutigt worden bin, deren Sicherstellung ich durch wiederholte Beobachtung zu erreichen trachtete.

Hier handelt es sich jetzt um zwei Fälle echter Epithelmetaplasie, welche ich in einer Serie von vierundneunzig Tierexperimenten angetroffen habe. In jedem Falle wurde ein Stück Magenschleimhaut reseziert und durch subkutane Einspritzungen von Pyrogallussäure und dadurch bedingte Hämoglobinzerstörung wurde eine Verzögerung oder eine Verhinderung des Heilens der künstlich erzeugten Defekte zu erreichen versucht. Zuerst machte ich zirkuläre Resektionen um den Pylorus herum, aber da die Tiere alle in den ersten Tagen nach der Operation starben, so gab ich die zirkulären Resektionen auf und resezierte etwa 2 cm grosse viereckige Schleimhautpartien, welche je nachdem nahe dem Pylorus oder weiter davon entfernt lagen. Ich entschloss mich nur ungern zu dieser Änderung in der Operationsmethode, doch wurde ich dazu gezwungen, weil es mir unmöglich war, die Futterversorgung der Tiere, in der von mir gewünschten Weise zu regeln, wodurch eine grosse Sterblichkeit entstand. Später wurden die Resultate dadurch bedeutend besser, dass Dr. W. H. English, dem ich dafür sehr zu Danke verpflichtet bin, sich der Tiere annahm.

Operationsmethode.

1. Die obere Hälfte der Haut des Abdomens und die des Thorax bis etwas über dem Ende des Sternums wurde glatt rasiert.
2. Äthernarkose.
3. Hautschnitt mit Messer.
4. Aufheben der Muskeln mit Pinzette und Eröffnung der Bauchhöhle durch Scherenschnitte.
5. Einpackung von Streifen sterilisierter Gaze um den Darm zurückzuhalten und zur Absorbierung von Inhalt, welcher dem später zu eröffnenden Magen entfliessen könnte.
6. Hervorziehen des Magens und Eröffnung desselben an der Vorderfläche der Regio pylorica mit möglichster Vermeidung grösserer Gefässe.
7. Einführung eines Teelöffels durch die Öffnung in den Magen und Entleerung seines ganzen Inhaltes.
8. Einführung eines Fingers hinter die Hinterwand der Regio pylorica und Verstülpung derselben durch die vordere Öffnung.
9. Kleiner Scherenschnitt in die Schleimhaut.
10. Einführen einer Hohlsonde durch den Einschnitt und Ablösen der Schleimhaut plus muscularis mucosae von der Unterlage durch schabende Bewegungen, welche das Gewebe der Submukosa durchtrennen.

11. Nachdem auf diese Weise ein Schleimhautstück im Durchmesser von 2 cm gelöst worden ist, wird es von der umgebenden Schleimhaut durch Scherenschnitte abgetrennt.
12. Katgutnaht der Schleimhaut der vorderen Magenwunde.
13. Katgutnaht der Serosa und Muscularis.
14. Entfernung der Gazestreifen.
15. Abtupfen der Teile des Magens, welche hervorgegangen waren mit warmer Kochsalzlösung, der 1% Acid. carbol. zugesetzt war.
16. Katgutnaht für Muskeln und Peritoneum.
17. Seidennaht für die Haut.
18. Verschluss der Wunde mit Watte und Kollodium.

Die Verordnung war, dass die Tiere während der ersten drei oder vier Tage nach der Operation flüssige Nahrung haben und dann alles bekommen sollten, was Kaninchen sonst gewöhnlich fressen, aber die Sektionsbefunde von stark erweiterten und mit festen Speisen vollgefüllten Mägen der in den ersten Tagen nach der Operation verendeten Tiere zeigten, dass man ihnen gab, was gerade zur Hand war.

Was die Befunde anbetrifft, so muss ich gestehen, dass mich die Vielgestaltigkeit der angetroffenen Geschwüre überrascht hat und dass ich trotz vieljähriger Übung noch nicht recht mit meinen Resultaten in der Beziehung zufrieden bin. Immerhin habe ich 17 zum Teil sehr schöne makroskopische Präparate aus diesen Versuchen konserviert. In zwei Fällen waren Blutungen vorhanden und auch einige Perforationen kamen vor. Von Tieren standen mir nur belgische Hasen in der Tabelle als „B“-Hasen bezeichnet und Kaninchen zur Verfügung. Die ersteren scheinen sich gar nicht zu solchen Operationen zu eignen, denn sie sind fast alle gestorben und die Kaninchen sollten alle über vier Pfund wiegen; doch war ich gezwungen es mit vielen zu versuchen, welche weniger wogen, und die starben dann gewöhnlich. Es handelt sich hier um amerikanische Pfunde, 100 deutsche = 112 Pfund amerikanisch. Vierundneunzig der beschriebenen Operationen wurden vom 6. Dezember 1903 bis zum 2. April 1904 an Kaninchen vorgenommen.

Die Experimente sollen hier tabellarisch angeführt werden und möchte ich bemerken, dass die Resultate der wöchentlich vorgenommenen Hämoglobinbestimmungen und der Wägungen der Tiere nicht angeführt sind, weil das hier unnötig erscheint und nur die ersten und die letzten werden gebracht; Einspritzungen von 0,14 Pyrogallussäure in Lösung wurden so oft angewandt als es nötig war, um den Hämoglobingehalt des Blutes etwa unter 70% zu halten. In den ersten Tagen nach der Operation, vielleicht am dritten Tage, wenn die Tiere sich etwas erholt hatten, wurde die erste Einspritzung gemacht. (S. Tab. S. 724—731.)

Übersicht über die vom 6. Dezember 1903 bis

Tag der Operation	Nummer des Tieres	Tierart	Zeichen	Farbe	Geschlecht
6. Dez. 1903	1	Kaninchen	1 r. Ohr	Nicht angegeben	Nicht angegeben
6. " "	2	"	11 r. "	"	"
20. " "	3	"	111 r. "	schwarz	weiblich
20. " "	4	"	1111 r. "	"	"
20. " "	5	"	11111 r. "	braun	männlich
20. " "	6	"	111111 r. "	weiss	weiblich
25. " "	7	B. Hase	1 l. "	braun	"
25. " "	8	"	11 l. "	"	"
25. " "	9	"	111 l. "	"	"
25. " "	10	"	1111 l. "	"	männlich
27. " "	11	"	1 r. "	"	weiblich
27. " "	12	"	11 r. "	"	"
27. " "	13	"	111 r. "	"	männlich
27. " "	14	"	1111 r. "	"	"
27. " "	15	"	1 r. "	"	weiblich
27. " "	16	Kaninchen	11 r. "	braun und weiss	männlich
27. " "	17	"	111 r. "	schwarz und weiss	weiblich
27. " "	18	"	1111 r. "	schwarz und weiss	männlich
27. " "	19	"	11111 r. "	braun und weiss	weiblich
31. " "	20	"	1 l. "	weiss	"
1. Jan. 1904	21	"	11 l. "	"	"
1. " "	22	"	111 l. "	braun	männlich
1. " "	23	"	1111 l. "	"	"
1. " "	24	"	11111 l. "	"	weiblich
1. " "	25	"	111111 l. "	"	"
7. " "	26	"	1 beide Ohren	weiss	männlich
7. " "	27	"	11 " "	braun	weiblich
7. " "	28	"	111 " "	"	"
7. " "	29	"	1111 " "	"	"

zum 2. April 1904 vorgenommenen Operationen.

Gewicht Pfd.	Hämo- globin %	Tag des Todes	Sektion	Letzte Angabe des Gewichts Pfd.	Letzte Angabe des Hämoglobins %	Befund
3 $\frac{1}{4}$	82	7. Dez.	1	6. Dez. 3 $\frac{1}{4}$	6. Dez. 82	Erweiterter Magen voll Speisebrei
2 $\frac{3}{4}$	78	8. "	1	6. " 2 $\frac{3}{4}$	6. " 78	"
3 $\frac{1}{2}$	82	21. "	1	20. " 3 $\frac{1}{2}$	20. " 82	"
4 $\frac{1}{2}$	89	21. "	1	20. " 4 $\frac{1}{2}$	20. " 89	"
5	86	21. "	1	21. " 5	21. " 86	"
4 $\frac{3}{4}$	82	20. "	1	20. " 4 $\frac{3}{4}$	20. " 82	"
5	85	25. "	1	25. " 5	25. " 85	"
4 $\frac{1}{2}$	86	25. "	1	25. " 4 $\frac{1}{2}$	25. " 86	"
4 $\frac{3}{4}$	97	26. "	—	25. " 4 $\frac{3}{4}$	25. " 97	—
4—5/8	83	26. "	—	25. " 4—5/8	25. " 83	—
4 $\frac{3}{4}$	86	28. "	—	27. " 4 $\frac{3}{4}$	27. " 86	—
6 $\frac{1}{8}$	79	28. "	—	27. " 6 $\frac{1}{8}$	27. " 79	—
6	92	28. "	—	27. " 6	27. " 92	—
4—3/8	82	29. "	—	27. " 4—3/8	27. " 82	—
4 $\frac{3}{4}$	82	1. Jan.	—	30. " 4 $\frac{3}{4}$	30. " 82	—
4 $\frac{1}{4}$	86	?	—	27. " 4 $\frac{1}{4}$	27. " 86	—
5 $\frac{1}{2}$	83	10. Febr.	1	6. Febr. 5 $\frac{1}{2}$	6. Febr. 83	Geschwür mit eitriger Infil- tration der Geschwürs- ränder
4 $\frac{1}{4}$	79	29. März	—	28. März 4	28. März 65	—
4 $\frac{1}{8}$	83	2. Febr.	—	30. Jan. 3 $\frac{3}{4}$	30. Jan. 55	—
3 $\frac{3}{4}$	70	31. Dez.	—	31. Dez. 2 $\frac{5}{8}$	31. Dez. 70	—
4 $\frac{1}{4}$	85	16. März	—	12. März 2 $\frac{1}{2}$	12. März 52	Geheiltes Geschwür
5 $\frac{1}{4}$	70	6. Jan.	1	1. Jan. 2 $\frac{1}{2}$	1. Jan. 52	Geschwür
4	84	8. Febr.	1	6. Febr. 2 $\frac{5}{8}$	6. Febr. ?	—
3 $\frac{3}{4}$	84	2. Jan.	—	1. Jan. 3 $\frac{3}{4}$	1. Jan. 84	—
2 $\frac{3}{4}$	78	3. "	—	3. " 2 $\frac{3}{4}$	3. " 78	—
4 $\frac{1}{2}$	83	8. "	—	7. " 4 $\frac{1}{2}$	7. " 83	—
—	?	19. Febr.	1	13. Febr. 3 $\frac{1}{8}$	13. Febr. 38	Metaplasie
5	90	20. April	1	10. April 3	10. April 55	Geschwür
5	76	8. Jan.	1	8. Jan.	8. Jan.	—

Tag der Operation	Nummer des Tieres	Tierart	Zeichen	Farbe	Geschlecht
7. Jan. 1904	30	Kaninchen	1V l. Ohr	braun und weiss	männlich
8. „ „	31	„	11V l. „	weiss	weiblich
8. „ „	32	„	111V l. „	„	„
8. „ „	33	„	1111V l. „	„	„
8. „ „	34	„	11111V l. „	braun und weiss	„
8. „ „	35	„	111111V l. „	grau und weiss	männlich
10. „ „	36	B. Hase	1 l. „	braun	„
10. „ „	37	„	11 l. „	„	weiblich
10. „ „	38	„	11 l. „	„	„
10. „ „	39	„	111 l. „	„	männlich
10. „ „	40	„	1111 l. „	„	weiblich
10. „ „	41	Kaninchen	11111 l. „	grau und weiss	„
10. „ „	42	„	111111 l. „	„	„
10. „ „	43	B. Hase	1 r. „	braun	„
10. „ „	44	Kaninchen	11 r. „	grau	„
10. „ „	45	„	111 r. „	schwarz	„
10. „ „	46	„	1111 r. „	grau und weiss	„
10. „ „	47	„	11111 r. „	grau und weiss	„
10. „ „	48	„	111111 r. „	„	„
10. „ „	49	„	1111111 r. „	„	„
12. „ „	50	B. Hase	1 beide Ohr.	„	„
12. „ „	51	„	11 „ „	braun	„
12. „ „	52	„	111 „ „	„	„
12. „ „	53	„	1111 „ „	„	„
12. „ „	54	„	11111 „ „	schwarz und weiss	„
12. „ „	55	„	111111 „ „	weiss	„
17. „ „	56	„	V l. Ohr 1 r. „	grau und braun	„
17. „ „	57	„	V l. „ 11 r. „	braun	„

Gewicht Pfd.	Hämo- globin %	Tag des Todes	Sektion	Letzte Angabe des Gewichts Pfd.	Letzte Angabe des Hämoglobins %	Befund
3 ¹ / ₂	83	14. Jan.	1	8. Jan. 3 ¹ / ₂	8. Jan. 83	Geschwür, Perforation, Peritonitis
4 ¹ / ₄	80	15. Febr.	?	6. Febr. 4 ¹ / ₄	6. Febr. 60	?
3 ¹ / ₂	85	1. „	1	30. Jan. 2 ¹ / ₄	30. Jan. 50	Metaplasie
3 ¹ / ₄	85	21. Jan.	1	8. „ 3 ¹ / ₄	8. „ 85	Geschwür
4 ¹ / ₂	85	13. „	1	8. „ 4 ¹ / ₄	8. „ 85	„
4 ¹ / ₂	90	9. „	—	8. „ 4 ¹ / ₂	8. „ 90	—
5 ¹ / ₂	81	11. „	—	10. „ 5 ¹ / ₂	10. „ 81	—
5 ¹ / ₄	80	10. „	—	10. „ 5 ¹ / ₄	10. „ 80	—
3 ³ / ₄	76	10. „ Äthertod	—	10. „ 3 ³ / ₄	10. „ 76	—
4 ¹ / ₈	76	11. Jan.	—	10. „ 4 ¹ / ₈	10. „ 76	—
4 ¹ / ₂	72	11. „	—	10. „ 4 ¹ / ₂	10. „ 72	—
3 ¹ / ₄	69	17. „	1	10. „ 3 ¹ / ₄	10. „ 69	Geschwür mit eitriger Infil- tration und Blutung
3 ¹ / ₄	77	13. „	1	10. „ 3 ¹ / ₄	10. „ 77	Geschwür
4	75	13. „	1	10. „ 4	10. „ 75	„
—	—	10. „	—	10. „ —	—	—
3	68	11. „	—	10. „ 3	10. „ 68	—
3	74	25. „	1	23. „ 2 ¹ / ₄	23. „ 72	Geschwür
3	75	10. „	—	10. „ 3	10. „ 75	—
3	87	9. Febr. Äthertod	—	6. „ 2 ¹ / ₄	6. „ 60	Geschwür mit eitriger Infil- tration
3 ¹ / ₄	68	10. Jan. Äthertod	—	10. „ 3 ¹ / ₄	10. „ 68	—
3 ¹ / ₈	86	13. Jan.	—	12. „ 3 ¹ / ₈	12. „ 86	—
3 ¹ / ₂	82	13. „	—	12. „ 3 ¹ / ₂	12. „ 82	—
3 ¹ / ₄	79	13. „	—	12. „ 3 ¹ / ₄	12. „ 79	—
3 ¹ / ₂	84	13. „	—	12. „ 3 ¹ / ₂	12. „ 84	—
4	68	14. „	—	12. „ 4	12. „ 68	—
4	85	14. „	—	12. „ 4	12. „ 85	—
6	86	18. „	—	17. „ 6	17. „ 86	—
5 ¹ / ₂	82	18. „	—	17. „ 5 ¹ / ₂	17. „ 82	—

Tag der Operation	Nummer des Tieres	Tierart	Zeichen	Farbe	Geschlecht
17. Jan. 1904	58	B. Hase	V l. Ohr 111 r. "	braun	weiblich
17. " "	59	"	1111 r. " V l. "	"	"
17. " "	60	"	V l. " 11111 r. "	"	"
17. " "	61	"	111111 r. " V l. "	"	"
17. " "	62	"	V r. " 1 l. "	"	"
17. " "	63	"	V r. " 11 l. "	"	männlich
17. " "	64	"	V r. " 111 l. "	"	"
17. " "	65	"	V l. " 1111 r. "	"	weiblich
17. " "	66	"	V l. " 11111 r. "	"	männlich
17. " "	67	"	V l. " 111111 r. "	"	weiblich
21. Febr. 1904	68	Kaninchen	1 l. "	"	"
21. " "	69	"	11 l. "	grau	"
21. " "	70	"	111 l. "	braun	männlich
21. " "	71	"	1111 l. "	"	"
21. " "	72	"	11111 l. "	"	"
21. " "	73	"	111111 l. "	weiss	weiblich
21. " "	74	"	1 r. "	schwarz	"
21. " "	75	"	11 r. "	grau und weiss	"
21. " "	76	"	111 r. "	braun und weiss	"
21. " "	77	"	1111 r. "	schwarz und weiss	"
21. " "	78	"	11111 r. "	weiss und gelb	männlich
21. " "	79	"	111111 r. "	weiss und gelb	weiblich
27. " "	80	"	V l. " 1 r. "	braun und grau	männlich
27. " "	81	"	V l. " 11 r. "	braun und grau	weiblich
27. " "	82	"	V l. " 111 r. "	braun und grau	"

Gewicht Pfd.	Hämo- globin %	Tag des Todes	Sektion	Letzte Angabe des Gewichts Pfd.	Letzte Angabe des Hämoglobins %	Befund
4 ¹ / ₂	78	18. Jan.	—	17. Jan. 4 ¹ / ₂	17. Jan. 78	—
6 ¹ / ₄	85	18. „	—	17. „ 6 ¹ / ₄	17. „ 85	—
5 ³ / ₄	81	10. Febr.	1	6. Febr. 3 ³ / ₄	6. Febr. 50	Geschwür
5	82	18. Jan.	—	17. Jan. 5	17. Jan. 82	—
6	62	18. „	—	17. „ 6	17. „ 62	—
4 ¹ / ₈	76	18. „	—	17. „ 4 ¹ / ₈	17. „ 76	—
5 ¹ / ₄	84	18. „	—	17. „ 5 ¹ / ₄	17. „ 84	—
4—3 8	88	18. „	1	17. „ 4—3/8	17. „ 88	Geschwür
3 ³ / ₄	76	18. „	—	17. „ 3 ³ / ₄	17. „ 76	—
3 ³ / ₄	80	18. „	—	17. „ 3 ³ / ₄	17. „ 80	—
5	83	12. Mai	1	10. April 3 ³ / ₈	10. April 55	Geschwür mit Perforation
4 ¹ / ₂	90	29. Febr.	1	28. Febr. 3 ¹ / ₂	28. Febr. 25	—
4 ¹ / ₄	75	21. „	—	21. „ 4 ¹ / ₄	21. „ 75	—
4 ¹ / ₄	88	21. März	1	19. März 2 ³ / ₄	19. März 41	—
4 ¹ / ₂	85	30. „	—	28. „ 4 ¹ / ₈	28. „ 73	—
4 ¹ / ₈	80	22. Febr.	—	21. Febr. 4 ¹ / ₈	21. Febr. 80	—
3 ⁵ / ₈	75	16. März	1	12. März 2 ⁵ / ₈	12. März 45	—
—	70	21. Febr. Äthertod	—	—	22. Febr. 70	—
4 ³ / ₄	65	22. Febr.	—	22. Febr. 4 ³ / ₄	22. „ 65	—
3 ⁷ / ₈	65	22. „	—	22. „ 3 ¹ / ₈	22. „ 65	—
4 ⁵ / ₈	65	21. „ Äthertod	—	22. „ 4 ⁵ / ₈	22. „ 65	—
4 ¹ / ₂	70	24. Febr. Äthertod	—	22. „ 4 ¹ / ₂	22. „ 70	—
4	85	13. März	—	6. März 4	6. März 81	—
4 ¹ / ₂	90	9. Mai	1	10. April 3 ⁵ / ₈	10. April 73	—
—	72	27. Febr. Äthertod	—	27. Febr. —	27. Febr. 72	—

Tag der Operation	Nummer des Tieres	Tierart	Zeichen	Farbe	Geschlecht
27. Febr. 1904	88	Kaninchen	V l. Ohr 1111 r. "	grau	männlich
27. " "	84	"	V l. " 11111 r. "	"	weiblich
27. " "	85	"	V l. " 111111 r. "	weiss	"
6. März 1904	86	"	1 l. " V r. "	braun und weiss	"
6. " "	87	"	11 l. " V r. "	braun	männlich
6. " "	88	"	111 l. " V r. "	braun und grau	"
6. " "	89	"	1111 l. " V r. "	weiss und grau	"
6. " "	90	"	11111 l. " V r. "	braun	weiblich
6. " "	91	"	111111 l. " V r. "	"	männlich
2. April 1904	92	"	11 r. " V l. "	schwarz und weiss	?
2. " "	93	"	V r. "	?	?
2. " "	94	"	IV r. "	?	?

Anzahl der Fälle	94
Todesfälle	94
Todesfälle innerhalb der ersten Woche	69
Sektionen	33
Geschwüre	15

Wenn man die 69 Fälle, in denen die Tiere während der ersten Woche nach der Operation verendeten, abzieht, in denen keine genauere Untersuchung vorgenommen wurde, so ist das Ergebnis 2 Metaplasien aus 25 Fällen.

Fall I. (Operationsnummer 32).

Kaninchen von weisser Farbe; Geschlecht weiblich, Gewicht $3\frac{1}{2}$ Pfund; Hämoglobin 85%. Operiert am 8. Januar 1904; Tod am letzten Februar 1904.

Am 23. Januar: Hämoglobin 60%, Gewicht $2\frac{1}{2}$ Pfund.

Am 30. Januar: Hämoglobin 50%, Gewicht $2\frac{1}{2}$ Pfund.

Gewicht Pfd.	Hämo- globin %	Tag des Todes	Sektion	Letzte Angabe des Gewichts Pfd.	Letzte Angabe des Hämoglobins %	Befund
3 $\frac{1}{2}$	90	5. März	1	27. Febr. 3 $\frac{1}{2}$	27. Febr. 90	2 Geschwüre und Perforation
4 $\frac{1}{4}$	93	28. „	1	19. März 3 $\frac{1}{4}$	19. März 50	—
3 $\frac{7}{8}$	92	9. April	1	2. April 2 $\frac{3}{4}$	2. April 46	Geschwür
5 $\frac{7}{8}$	70	8. März	—	6. März 5 $\frac{7}{8}$	6. März 70	—
3 $\frac{1}{2}$	95	9. „	—	6. „ 3 $\frac{1}{2}$	6. „ 95	—
3 $\frac{1}{4}$	78	8. „	—	6. „ 3 $\frac{1}{4}$	6. „ 78	—
3 $\frac{3}{4}$	85	12. „	—	6. „ 3 $\frac{3}{4}$	6. „ 85	—
4 $\frac{5}{8}$	70	20. „	1	12. „ 3 $\frac{1}{2}$	12. „ 40	Geschwür
3 $\frac{1}{8}$	90	6. „	—	6. „ 3 $\frac{1}{8}$	6. „ 90	—
4 $\frac{1}{4}$	75	4. April	—	2. April 4 $\frac{1}{4}$	4. April 75	—
5 $\frac{1}{4}$	80	4. „	—	2. „ 5 $\frac{1}{4}$	12. „ 80	—
3 $\frac{2}{4}$	65	18. Mai	—	10. „ 3 $\frac{2}{4}$	10. „ 65	—

Blutungen	1
Perforationen	3
Metaplasien	2
Eitrige Infiltration der Geschwürsränder	3
Äthertod	7

Es wurde eine subkutane Einspritzung von 0,14 Pyrogallussäure in Lösung vorgenommen. Das Tier hatte also vom 8. Januar bis zum 1. Februar 1 $\frac{3}{8}$ Pfund; also über ein Drittel seines Körpergewichts abgenommen.

Bei der Betrachtung des Magens bemerkte ich eine Verdickung, Wulstung und Verhärtung desjenigen Teiles der hinteren Magenwand, an welchem das Stück Schleimhaut reseziert worden war. Annähernd in der Mitte der verdickten Partien fand sich zwischen gewulsteten Schleimhauträndern eine leichte Einsenkung und in dieser wurde dann mikroskopisch der hohle Plattenepithelzapfen (Ösophagus?) nachgewiesen,

welcher auf Abbildung 1 mit schwacher und dessen Ursprungsstelle in der Magenschleimhaut auf Abbildung 2 mit starker Vergrößerung dargestellt ist.

Mikroskopischer Befund: Bei schwacher Vergrößerung sieht man einen hohlen Plattenepithelzapfen, dessen oberes Ende in der erwähnten Einsenkung kaum über die Schleimhautoberfläche hinüberreicht. Der Zapfen hat dicht unter der Schleimhaut einen und tief unten in der hypertrophischen Muskularis, wo sein Ende fast die äussere Magengrenze erreicht, zwei weitere Seitenäste; er ist hohl, befindet sich nur an einer Stelle (Fig. 1 Rad) in innigem Zusammenhang mit der Mukosa und schon bei oberflächlicher Betrachtung erkennt man, dass er aus Plattenepithelien besteht, deren Anordnung ein dem Bau der Epidermis sehr ähnliches Bild gibt. In der Einsenkung über dem Epithelzapfen, an dessen Ursprungsstelle, finden sich dem Mageninhalt zugehörige Pflanzenreste eingelagert. Die Muskularis ist hypertrophisch und doch hat der Epithelzapfen die Muscularis mucosae vor sich her und fast durch die ganze Muskularis hindurchgetrieben. Sowohl der Zapfen selbst als auch seine Verzweigungen sind überall umgeben von einer Fortsetzung der Muscularis mucosae, welche nirgendwo durchbrochen ist. Der Charakter der Zelllagen des Zapfens ist, wie schon erwähnt, dem der äusseren Haut sehr ähnlich. An verschiedenen Stellen desselben fällt das mehr oder weniger ins Auge, doch bleibt es überall deutlich erkennbar. Mikroskopisch sieht man:

1. Ein Stratum Malpighii mit chromatinreichen, dichtgestellten, länglichen Kernen in langgezogenen Zellen, welche mehr oder weniger senkrecht zur Längsachse des Zapfens stehen. Dann werden die Kerne nach aufwärts blasser und runder, um gegen das Stratum granulosum hin zylindrische Gestalt anzunehmen und ihre Lage derart zu verändern, dass ihre Längsachse mit der Längsachse des Zapfens parallel verläuft. In den basalen Schichten des Stratum Malpighii finden sich zahlreiche Karyokinesen. Stachel- und Riffzellen habe ich im Stratum Malpighii nicht nachweisen können.
2. Zwischen den Einsenkungen des Stratum Malpighii ist Papillenbildung zu sehen.
3. Im Stratum granulosum zeigen die Kerne wieder tiefere Hämatoxylinfärbung als diejenigen in den oberen und mittleren Schichten des Stratum Malpighii.
4. Ein Stratum corneum mit zwiebelchalenartiger Schichtung seiner Lamellen und viel Keratohyalin ist ebenfalls vorhanden.
5. Mit Granscher Methode wurden an Präparaten, deren Celloidinschicht aufgelöst worden war, am oberen Ende des Zapfens kleine insuläre Verhornungen nachgewiesen.

Wie Fig. 2 zeigt, kann man die Veränderungen des Drüsenepithels welche der Bildung des Plattenepithels vorangehen, genau beobachten. Die Drüsenepithelien bis zum untersten Drüsenende hinab werden grösser, exquisit zylindrisch, ihre Kerne werden chromatinreicher und oval; die Zellen vermehren sich und die Basalschicht des Stratum Malpighii, von denen sich all die anderen Schichten entwickeln, ist vorhanden. Es handelt sich also um eine plötzliche Umwandlung. Karyokinesen werden dann in dieser Basalschicht häufig. Sollte die Betrachtung der Abbildung 2 Zweifel darüber lassen, ob sich hier tatsächlich Plattenepithelien von Zylinderepithelien der Drüsen, gewissermassen unter unseren Augen entwickeln, so werden diese durch eine aufmerksame Betrachtung der Fig. 3 von Fall 2 verscheucht. Das eigentliche Werden wird man wohl niemals unter dem Mikroskop beobachten können, aber dem steht das am nächsten, was die erwähnte Abbildung zeigt.

Es kann sich nicht wohl um verirrte Keime handeln, weil solche falls sie in der Schleimhaut vorhanden gewesen, ja mit der resezierten Schleimhaut entfernt worden wären. Dieser Grund hat jedoch nur einen bedingten Wert, weil es unmöglich ist, mit absoluter Sicherheit die Stelle der Resektion wieder zu finden, doch zeigt das mikroskopische Bild, dass es sich hier um regenerierte Schleimhaut handelt.

Fisteln waren nicht vorhanden und gegen die Möglichkeit einer Zelleneinpflanzung durch Übertragung von Hautzellen lässt sich folgendes sagen:

Die Möglichkeit einer erfolgreichen Überpflanzung normaler Epithelzellen ist bis jetzt noch nicht nachgewiesen worden. Seit vielen Jahren habe ich in hundertten von Fällen, auch im Magen, versucht, normale Epithelzellen verschiedener Art unter möglichst günstigen Bedingungen zu verpflanzen, doch ist mir das ebensowenig gelungen, wie anderen Untersuchern.

Die Beschreibung der Operationsmethode zeigt, dass eine Transplantation von Epidermiszellen nicht stattgefunden haben kann, und wäre das doch der Fall gewesen, so würde sie unter sehr ungünstigen Verhältnissen geschehen sein. Die Zellen wären dann eben auf eine blutende Fläche übertragen worden, wo sie den mechanischen Einwirkungen des Mageninhaltes und den verdauenden Wirkungen des Magensaftes ausgesetzt worden wären. Wenn Zellen, die unter den allergünstigsten Verhältnissen verpflanzt werden, sich nicht weiter entwickeln, wie kann man dann unter den denkbar ungünstigsten Verhältnissen ein Festwurzeln und eine Vermehrung derselben erwarten.

Neunundsechzig der operierten Tiere starben während der ersten Woche nach der Operation und da deren Mägen nicht mikroskopisch

untersucht wurden, so handelt es sich hier um zwei Metaplasien aus fünfundzwanzig operierten Fällen. Das wäre in der Tat ein hoher Prozentsatz gelungener Einpflanzungen.

Fig. 2 und 3 zeigen deutlich die Entwicklung des Plattenepithels von den Drüsenepithelien und besonders in Fig. 3 sieht man noch deutlich das normale Arrangement der sich umwandelnden Drüsenepithelien ohne dass sich irgendwelche Unordnung in ihrer Anordnung bemerklich machte. Hätte hier eine Einpflanzung stattgefunden, dann würde von einer solchen Anordnung der Drüsenepithelien nichts zu sehen sein, sondern die eingepflanzten Zellen würden die hier leeren Drüsenlumina ausfüllen. Ich besitze Präparate von Einpflanzungen in der Magenschleimhaut, welche von einem Ösophaguskrebs herkommen. Da sind die Drüsen mit Krebszellen angefüllt, das gibt ganz andere Bilder.

Verhornung wurde nur hier und da fleckweise beobachtet, während bei einer Hauteinpflanzung Verhornung wohl mit grösserer Regelmässigkeit aufgetreten wäre.

In ungefärbten Präparaten wurde kein Pigment gefunden.

Über die Bedeutung des in Fig. 1 abgebildeten hohlen Epithelzapfens bin ich mir besonders wegen der Verästelungen nicht im klaren. Es mag sich da um ösophageale Gebilde handeln, wie ich das in drei anderen Fällen von vermeintlichen „Epithelzapfen“ (Journal of the American Medical Association, Oct. 15, 1904) später nachweisen konnte und ich bescheide mich damit, auf die unzweifelhaft metaplastischen Vorgänge hinzuweisen, wie sie hier im Magen vorgefunden wurden und wie sie in den Abbildungen Fig. 2 und 3 bei starker Vergrösserung wiedergegeben sind. Inwieweit und ob die vorgenommene Operation mit den beschriebenen Veränderungen in kausalem Zusammenhange stehen mag, das vermag ich nicht zu sagen.

Fall 2 (Operationsnummer 27).

Kaninchen, Geschlecht: weiblich; Farbe: braun; Gewicht: nicht angegeben. Hämoglobin nicht angegeben. Operiert am 7. Januar 1904; Tod am 19. Februar 1904.

Am 23. Januar:	Hämoglobin	55 %	Gewicht	3 ¹ / ₄ Pfund,
„ 30. „	„	38 %	„	3 ¹ / ₈ „
„ 6. Februar	„	45 %	„	3 ¹ / ₈ „
„ 13. „	„	38 %	„	3 ¹ / ₈ „

Am kardialen Ende des Ösophagus wurden an den Epithelien von Magendrüsen metaplastische Veränderungen gefunden, wie sie augenscheinlich der in Fig. 2 perfekt gewordenen Umwandlung vorausgehen.

Die Epithelauskleidung der in Frage kommenden Drüsen hebt sich scharf von dem übrigen Bilde der Schleimhaut ab, die Epithelien kleiden die Drüsen in normaler Anordnung aus, die Zellenleiber sind dunkler und verlängert, die Kerne vergrössert, dunkel und chromatinreich. Die Ähnlichkeit der Epithelien mit denen der tiefsten Lagen der angrenzenden Plattenepithelschicht ist in die Augen springend.

Was die Entstehungsbedingungen der Epithelmetaplasie im allgemeinen anbetrifft, so hat Lubarsch betont, dass man zwei Arten von Metaplasien unterscheiden könne: 1. die regressive, wo die alten Gewebszellen unter Verlust ihrer bisherigen Eigentümlichkeiten andere, minderwertigere gewinnen; 2. die progressive, wo die Metaplasien mit Zellwucherungen verbunden sind und gar nicht die alten Zellen sich umwandeln, sondern nach Zerstörung der alten die neuen Keimlinge unter den veränderten Lebensbedingungen nicht die besonderen Eigentümlichkeiten der Mutterzellen, sondern die anderer Zellen ausbilden. Unsere Fälle gehören aller Wahrscheinlichkeit nach in diese zweite Kategorie, die ja überhaupt nach Lubarschs Auffassung die meisten Fälle von Metaplasie umfasst. In der Tat lässt sich das gerade für die Epithelmetaplasien gut durchführen, dass hier chronische Schädigungen, die dauernd die Epithelien treffen, von grösster Wichtigkeit sind.

So werden ja auch chronische Entzündungen in der Nase und in ihren Nebenhöhlen, an den Tonsillen, im Larynx, in den unteren Luftwegen (tuberkulöse Geschwüre), in den harnleitenden Wegen, besonders in der Urethra als Ursachen der Metaplasie hervorgehoben und doch gibt es so viele chronische Entzündungen mit Steinbildung in der Gallenblase und erst etwa 13 beschriebene Metaplasien, von denen es sich allerdings in 12 Fällen um Karzinom handelte. Eine Epithelmetaplasie in der Gallenblase scheint also sehr selten zu sein. Im Magen und Darm, wo chronisch-katarrhalische Zustände so häufig sind, gerade da wurden keine Metaplasien angetroffen. Wie es scheint, muss es sich hier wesentlich um mechanische Einwirkungen handeln, wenn man bedenkt, unter welchen Verhältnissen unsere Befunde erhoben wurden und wie auch die Betrachtung der in der Literatur mitgeteilten Fälle zur Annahme einer mechanischen Ursache drängt. Wenn, wie schon angeführt, bei gewissen niederen Säugetieren, welche harte Massen im Magen zerkleinern, physiologische Epithelmetaplasien vorkommen, so ist das doch für unsere Überlegungen von grosser Wichtigkeit und dem ist hinzuzufügen, dass Epithelmetaplasien in Verbindung mit Gallensteinen, Nieren- und Blasensteinen vorkommen.

Bei oberflächlichen Metaplasien in der Nase und ihren Nebenhöhlen, im Ohr (durch natürliche Ausscheidungen) und bei der Heilung der Erosionen der Portio cervicalis uteri künstlich appliziert (Holzessig)

mögen chemische Einwirkungen eine Rolle spielen aber nicht bei den Metaplasien der Luftwege, des Magens, der Gallenblase und des Uterus. Die Metaplasie epithelialer Elemente rein entodermaler Abstammung, die ja viel seltener sind als die der anderen, scheinen die bösartigsten zu sein, indem sie leichter in Krebsbildung übergehen.

Natürlich ist nicht anzunehmen, dass eine einfache mechanische Einwirkung direkt zur Ursache einer Metaplasie wird, sondern eine solche plus der daraus resultierenden Zirkulationsstörungen, und dabei fortgesetzte mechanische Reizung wird vielleicht dazu führen. Die Wichtigkeit des mechanischen Moments als Ursache der Epithelmetaplasie, besonders derjenigen Formen, welche am leichtesten zur Krebsbildung führen, wie auch bei der direkten Entwicklung des Krebses, ohne Metaplasie, wird man, denke ich, mehr und mehr in Betracht ziehen müssen.

Die Mikrophotographien wurden von Herrn Dr. W. H. Knap hergestellt, dem ich für die vorzügliche Ausführung seiner Aufgabe sehr zu Dank verpflichtet bin.

Nachtrag.

Seit Einsendung dieser Arbeit habe ich zwei weitere Fälle von Metaplasie, welche der angeführten Versuchsreihe entstammen, beobachtet, von welchen der eine dem mitgeteilten Falle II sehr ähnlich war. Auch hier war wie in jenem Falle ein runder mit Plattenepithelien gefüllter Strang vom Magen aus in die Richtung der Leber weitergewachsen, wo er zwischen zwei Leberlappen blind endigte. Das blinde Ende war durch zarte, etwa 2 mm breite Adhäsionen mit der Leber leicht verbunden und der Strang, welcher also dem im Fall II teilweise im Tiere zurückgelassenen und teilweise später verlorenen Strange entsprach, war wie mikroskopische Querschnitte zeigten, bis zum Ende mit Plattenepithelzapfen gefüllt. Die Muscularis mucosae, welche mit der Serosa hauptsächlich die Wand des Stranges bildete, war nirgends durchbrochen und es zeigte sich, dass auch die Muscularis propria des Magens eine Strecke weit an der Bildung des Stranges teilgenommen hat.

Autoren-Register.

(Die fettgedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literatur-Verzeichnisse.)

A.

- | | | |
|---|---|--|
| <p>Abel 65, 68, 80, 137, 248, 276.
 Abelous 264.
 Abesser 519, 566.
 Abramow 290, 331, 332.
 Achard 128, 131, 248, 279, 280.
 Adam 248.
 Addinsell 248, 279.
 Adler 405, 500.
 Affanasiew 144, 158, 159, 161, 169.
 Ager 227, 229.
 Aguerre 18, 54.
 Aichel 248, 255, 259, 260, 261, 519, 624, 625, 626, 627.
 d'Ajutolo 519.
 Akutsu 18, 38.
 Albarran 196, 210, 248, 708, 718.
 Albers 144, 149.
 Alberti 196, 208, 209.
 Albrecht, E. 18, 63, 363, 519, 556, 557, 558, 702.
 Aldrich 244, 276.
 Aldinger 355, 356.
 Alessandrini 227, 230.
 Alexander 234, 244, 279, 283, 284, 405.
 Alezaia 244, 280.
 Alferow 290, 305, 307, 326.
 Allaria 88, 129, 244, 286, 288.</p> | <p>Allerhand 18, 44.
 Almquist 88.
 Almqvist 290, 307.
 Alt 497.
 Althaus 196, 209.
 Altschüler 88, 118, 125, 127, 130, 132.
 Altmann 18, 27, 381.
 de Amicis 144.
 Ammann 234, 534.
 Amos 620.
 Ampois 196, 211.
 Ampt 519, 593.
 Anders 88, 140.
 Anderson 18, 16, 45, 248, 261, 263, 266, 273.
 André 186, 194.
 Andrews 244, 279.
 Anger 190.
 Apathy 2, 18, 56.
 Apolant 244.
 Appel 88, 128.
 Arbault 234.
 Arnaud 280.
 Arndt 18, 41.
 Arneth 363.
 Arnheim 144, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 162, 166, 167, 177.
 Arnold, J. 58, 290, 326, 363, 381, 384, 399, 438.
 Arnsperger 405, 519, 669.
 Aronja 146, 157.
 Aronson 18, 45.
 Arthault 234, 237, 238.
 Asakawa 88, 142.</p> | <p>Asam 185, 191.
 Ascher 88.
 Aschoff, L. 5, 18, 59, 64, 65, 72, 74, 75, 86, 87, 257, 363, 422, 502, 519, 520, 572, 578, 580, 583, 589, 590, 591, 592, 604, 605, 608, 614, 624, 625, 628, 629, 630, 655, 692, 695, 696.
 Ascoli 88, 129, 363.
 Asheton 520, 671.
 Askanazy 18, 43, 185, 193, 212, 363, 368, 369, 372, 390, 426, 450, 461, 520, 669, 674, 689.
 Assenova 234.
 Atkinson 244.
 Auburtin 2, 12.
 Auché 290, 345, 347.
 Audain 218.
 Audry 290, 351.
 Auerbach 88, 105, 144, 173, 174, 175, 178, 196, 209.
 Aufrecht 290, 307, 355.
 Auld 244, 261, 264.
 Ausset 185.
 Aust 88, 113.
 Autenrieth 144, 149.
 Axenfeld 208.</p> |
|---|---|--|

B.

- Babes **244**, 280, 465, **520**.
 Babucke 88.
 Baccelli 230.

- Bachmann 88, 111.
 Backer 219.
 Badano 244.
 Baginsky 496, 497.
 Bail 88, 520.
 Balducci 196, 212.
 Bancroft, Th. 218, 215, 219.
 Ballantyne 520, 612.
 Bandler 520, 682.
 Banti 863, 375, 400, 405,
 434, 436, 437, 438, 439,
 468, 479.
 v. Baracz 290, 347.
 Bara 144, 149.
 Baratt 208, 308.
 Barba 244, 286.
 Barbagallo 281, 283.
 Barbier 225, 226.
 Bard 185, 194.
 Barfurth 13, 30, 520, 554,
 675.
 Barlett 244, 284.
 Barlow 144.
 Bar 196, 211.
 Barone 88, 121.
 Barsi 227, 230.
 Barsickow 88, 125.
 Bartels 244, 279.
 Barth 88.
 Bassenge 88, 115, 116.
 Batelli 244, 277.
 Batrina 244.
 Batten 281, 244, 279.
 Bauereisen 520, 621.
 v. Baumgarten 2, 3, 10, 290,
 305, 307, 311, 321, 322,
 323, 324, 326, 863, 405,
 421, 446.
 Bayer, H. 520, 542, 578,
 589, 591, 616, 624.
 Bays 182.
 Bazy 196, 210.
 Beau 144, 150.
 Beadles 244.
 Beard 520, 672, 673, 674,
 676, 686, 689, 690.
 Beattie 290, 319, 320,
 321.
 Becher 290, 326, 351, 352,
 353.
 Beck 234.
 Becker 5, 6, 217.
 Béclère 244, 288.
 Beco 89, 135, 139.
 Behla 89, 114, 115, 116,
 144, 157.
 v. Behring 80.
 Belezki 234.
 Beljaeff 89, 121, 129.
 Benda 18, 14, 19, 54, 58,
 963, 372, 399, 427, 434,
 502, 510, 718.
 Bendix 89, 106, 185, 191.
 Benecke, R. 3, 40, 41, 337,
 520, 626, 681, 702.
 Benenati 251, 277, 280, 282,
 284.
 Bensaude 128, 131.
 Bensen 291, 305.
 Bentley 219.
 Berardi 244, 279, 280, 282,
 283, 285, 288.
 Berends 89, 127.
 Bergengruen 707, 712, 713.
 Berliner 89.
 Bernard 244, 252, 254, 283.
 Bertarelli 89, 106.
 Berthier 212.
 Bertkan 238.
 Bertram 520, 627.
 Beselin 708, 716, 718.
 Besredka 89.
 Besson 65, 68, 89.
 Best 6, 14, 20, 31, 32.
 Bethe 14, 55, 56, 57, 58,
 81.
 Bettmann 14, 61.
 Bevan 708, 715.
 Bezold 706, 711.
 Bibergeil 363, 365, 369.
 Biberstein 89, 133, 135,
 136.
 Bickel 89, 106.
 Bidone 520, 544.
 Biedl 244, 260, 261, 262,
 263, 264, 265, 267, 268,
 269, 270, 272, 273, 274,
 391, 392.
 Bielschowsky 14, 18, 46,
 48, 49, 57.
 Bienstock 89, 117.
 Biermer 144, 150, 222.
 Bigard 244.
 Biffi 89, 117.
 Billings 423.
 Billroth 441.
 Binder 291, 327.
 Binot 291, 346.
 Birch-Hirschfeld, F. V. 14,
 31, 65, 74, 76, 77, 144,
 157, 643.
 Birnbaum 89.
 Bisiadecki 480.
 Bischoff 89, 121.
 Bizzozero 295, 303, 388, 390.
 Blachstein 126.
 Black 185.
 Blair 244.
 Blais 214.
 Blanchard 182, 185, 191,
 192, 218, 215, 216, 284,
 239, 291, 346.
 Blandin 196, 211.
 Bleckmann 196, 208.
 Bloch 89, 111, 190, 196, 198,
 211, 363, 367, 405.
 Block 89, 135.
 Bluhm, A. 520, 570, 580,
 582, 605.
 Blum 2, 6, 8, 9, 89, 143, 245,
 274, 275, 276, 291, 305.
 Blumenthal, A. 89.
 — B. 89, 135.
 Blumer 89, 106, 218, 219,
 520, 605.
 Bodin 89, 113, 291, 347.
 Böhi 676.
 Böhm 14, 19, 39, 41, 64,
 65, 68.
 Böllke 363, 368, 369.
 Bösenberg 89.
 Bogajewsky 196, 211.
 Büttcher 291, 321.
 Boggess 219, 222.
 Bohm 707, 714.
 Bohn 245, 282.
 Boice 96, 113.
 Boinet 205, 245, 267.
 Boissard 196, 211.
 v. Bokay 196, 210.
 Bollack 89, 106.
 Bolley 89, 116.
 Bollinger 65, 71, 73, 74,
 84, 348.
 Bolton 2, 13, 14, 44, 89,
 106, 141.
 Bolzano 520, 677.
 Bonfils 442.
 Bonhoff 89, 113, 130.
 Bonnamour 245.
 Bonnet 520, 632, 671, 672,
 673, 675, 676, 677, 678,

- 680, 681, 682, 683, 685,
686, 687, 688, 689, 691,
692, 697.
Bordet 140.
Bordoni-Uffreduzzi 65, 68,
89, 113.
Bormans 89, 106, 141.
Bornträger 89, 107.
Borrmann 291, 351, 356,
357, 520, 566, 654.
Borst 65, 82, 83, 87, 291,
299, 300, 302, 305, 306,
307, 310, 311, 312, 313,
314, 315, 316, 318, 319,
320, 321, 322, 324, 325,
326, 327, 330, 331, 333,
341, 343, 353, 354, 520,
547, 566, 569, 591, 608,
630, 638, 639, 640, 655,
667, 681, 691, 707, 713,
714, 720.
Borszéký 196.
Boruttau 245, 268, 269,
270, 271, 274.
Bosellini 291, 310.
Bosse 89.
Bossuat 182, 185.
Botescu 196, 209.
Bouchard 65, 79, 245.
Bourges 101, 114.
Boveri 672.
Box 245, 288.
Boyd 245.
Boycott 219, 222.
Braatz 716.
Bradbury 245, 279, 283.
Bräutigam 89.
Bramwell 245, 279, 280,
283, 288, 456.
Brandeis 65, 70, 71, 72.
Brandenburg 886, 461.
Brat 358.
Branchli 291, 345.
Braun 89, 104, 122, 185,
191.
— G. 234, 238.
Brauer 240, 241, 280, 286.
Breazzano 186.
Brehme 90, 110.
Breton 245.
Breus 521, 536.
Brieger 90.
Brill 90, 128.
ten Brink 291, 317.
Brion 90, 105, 128, 129,
130, 132, 139.
Broadbent 144, 158.
Broca 196, 209, 210.
Broido 196.
Bronn 186.
Brooke 218.
Brosch 351.
Broschniowsky 90, 110.
Brouardel 99.
Broussais 144, 150.
Browicz 14, 40.
Brown 90, 141, 212, 213,
245.
Bruck 90, 116.
Brüchanow 245, 291, 350.
Brückmann 405, 418.
Brünnings 521, 634.
Brügge 135.
Brumpt 186.
Brunet 521, 604.
v. Brunn 291, 313, 314,
315, 318, 319, 320, 326,
338.
Bruno 245, 279, 280, 282,
285.
Bruns, H. 89, 90, 95, 99,
106, 112, 129, 136, 219,
222, 225.
Brusis 291, 303.
Bucco 196, 209.
Buchholz 291, 339.
Buchner 127.
Budd 101, 184.
Bückler 195.
v. Büngner 318, 706, 710,
711.
Büsing 90.
Büttner 291, 313, 314, 316,
318, 319.
v. Buhl 355, 356.
Bum 291, 306.
Bumm 717, 718.
Burchardt 217.
Burekhardt 245, 291, 307,
322, 324, 326, 341, 342,
343, 415, 521, 567.
Burdach 90, 103, 105, 106,
120.
Burger 144, 158.
Burmeister 235.
Bury 245, 280, 288.
Buschke 291, 346.
Buss 291, 339.
Busse, O. 65, 69, 245, 246,
521, 688, 639, 652, 655.
Busch 90, 106, 196, 208.
Busquet 90, 105, 113.
Buszard 245, 279, 284.
Buttermilch 144, 159, 166,
168, 169.
Butlin 510.
Buxton 128, 291, 326.
Buzzi 14, 36.

C.
Cabot 245, 405, 409, 410,
411, 425, 496, 497, 498,
708, 717.
v. Cackowitz 227, 229.
Cäsar 196, 205.
Calamida 186, 187, 194.
Mc Callum 14, 39, 295,
314, 322, 356, 450, 453.
Calvert 218, 216, 219, 222.
Cambier 90, 117.
Campbell 219, 222.
Campos 235, 238.
Camus 245.
Cao 186, 194.
Capellari 90.
Capogrossi 90.
Capps 220, 222, 424.
Carbier 707, 712.
Carnot 282, 292, 318.
Carpenter 245.
Carrière 245, 279.
Cary 197, 209.
Casagrandi 90, 127.
Casper 347.
Casodi 186.
Castaigne 245, 282.
Castellani 90, 105, 138, 139,
140.
Castor, R. H. 227, 229.
Cathelin 243, 245.
Caton 90.
Cavaase 144, 161.
Cavaine 208.
Ceconi 227.
Ceresole 220.
Cesaris-Demel 90, 126.
Chabal 90.
Champetier 197, 211.
Chantemesse 90, 118, 122.
Chatin 90, 113, 235.

Chaubet 197, 206, 210.
 Chavannaz 290, 345, 347.
 Chazoulière 205.
 Cheinisse 197, 211.
 Chiari, H. 4, 281, 283, 280,
 421, 472, 480, 502, 510,
 511, 521, 605, 608, 612,
 624, 634, 692, 696.
 Chilesotti 14, 46.
 Christiani 245, 262, 263,
 265.
 Christomanos 245, 279, 280,
 285.
 Christophers 90, 136.
 Chupin 213, 215.
 Ciaccio 90, 121.
 Ciechanowski 14, 40.
 Clamann 90, 143.
 Clarke 510.
 Claude 245.
 Clauditz 90, 110, 114, 124.
 Claytor 220.
 Clemens 90.
 Clemm 91, 121, 228, 229.
 Clerc 214, 216.
 Clopatt 246, 269.
 Cluss 235, 241.
 Cobbold 184, 191.
 Coenen 291, 314, 318, 319,
 320, 456.
 Coert 521, 576.
 Cohen, E. 521, 604, 605.
 Cohn 89, 91.
 — E. 18, 41.
 — M. 145, 159.
 — P. 291, 317.
 Cohnheim 77, 441, 442, 536.
 Coine 65, 72.
 Cole 91.
 Colemann 91, 128.
 Coles 182, 213, 216.
 Collinger 246.
 Colman 246, 280, 284.
 Comandini 197, 208.
 Cominotti 246, 279, 288,
 503, 504.
 Condert 196, 211.
 Conradi 91, 120, 122, 123,
 129, 131, 139.
 Constant 145, 149.
 Cooke 213, 215.
 Copland 145, 149.
 Cornil 292, 314, 318, 320,
 325, 355, 372.

Corning 19, 57.
 Cossy 442.
 de Costa 218.
 Coste 91.
 Courmont 91, 105, 186, 194.
 Cox 14, 51.
 Cozzolino 496.
 Mc Crae 218, 219.
 Craig 456.
 Cranwell 202, 203, 206,
 207, 208, 210, 212.
 Crawford 243, 276.
 Croftan 246, 275.
 Cruevilhier 84.
 Cullen 521, 602, 605, 607,
 612.
 Curry 91, 140.
 Curschmann 91, 104, 105,
 106, 107, 108, 114, 292,
 350.
 Curtius 91.
 Cushing 91, 128, 521, 677.
 Czaplewski 145, 159, 160,
 161, 162, 164, 165, 166,
 167, 168, 169, 170, 171.
 Czerny, A. 246, 277.
 Czybulski 267, 268, 272.
 v. Czyhlarz 186, 193.

D.

Daddi 14, 28.
 Dagonnet 260, 521, 624,
 627.
 Dalinger 197, 203.
 Dalton 197.
 Dambrin 196, 211.
 Danicek 197, 211.
 Daniels 186, 213, 215.
 Davidsohn 521, 542.
 Davis 279.
 Debeyre 521, 557.
 Decastello 246, 282, 391,
 392.
 Deckhuyzen 14, 61, 62.
 Deeks 246, 288.
 Deetjen 14, 61, 62.
 Deetz 707, 715.
 Dehon 197.
 Deichler 145, 147.
 Deichsel 123.
 Deiters 91.
 Delamare 220.
 Delbanco 197, 206.
 Deléarde 245, 279.
 Delore 292, 347.
 Demme 521, 646.
 Denecke 292, 351, 353.
 Dennig 463.
 Denobili 197, 207.
 Desruelles 145, 150.
 Deutsch, A. 91.
 — L. 91, 140.
 Dévé 197, 205, 206, 210.
 Diamare 246.
 Diendonné 91, 104.
 Dillmann 521, 621.
 Dimmer 2, 12.
 Dineur 91, 135.
 Dirksen 186, 194.
 Doctor 197, 211.
 Dock 405, 416, 456, 470.
 Dönitz 91, 103.
 Dogiel 14, 57, 58.
 Dohrn 521, 535.
 Dolan 149.
 Dombrowsky 91.
 de Domenicis 246, 262, 263,
 267.
 Dominici 363, 364, 384, 390,
 405, 435, 478.
 Donati 14, 43.
 Dopter 299, 313, 314, 319.
 Dor 297, 347.
 Dorange 91, 113.
 Dorsett 198.
 Dotti 145.
 Douglas 182, 183, 184.
 Douriez 228, 230.
 Drake 218.
 Dreyer 246, 268.
 Dreyssel 14, 36.
 v. Drigalski 91, 102, 103,
 104, 105, 106, 107, 109,
 118, 119, 120, 122, 123,
 124, 129, 139.
 Drivon 186, 192.
 Drixelius 197, 202.
 Droba 91, 105, 292, 326.
 Drozda 461.
 Drysdale 247, 279.
 Dürck 65, 73, 74, 75, 86,
 87.
 Duffek 182, 183.
 Dufour 197, 205.
 Duguet 237.
 Dunbar 88, 122, 135.

Duncan 182, 185.
 von Dungen 91, 105.
 Dunin 368.
 Durham 91, 135, 137.
 van Durme 212.
 Durst 246, 278.
 Dutton 218.
 Dwyer 292, 346.
 Dziembowski 217, 218.

E.

Easterbrook 246.
 Eberth 15, 64, 65, 68.
 v. Ebner 364, 384, 389.
 Ebstein 91, 114, 246, 280,
 284, 405, 423, 512.
 Eckardt 91, 134.
 Edel 91, 104, 246, 279, 280,
 285, 288.
 Egan 182.
 Eggeling 246.
 Ehrlich, L. 292, 309.
 — P. 14, 19, 31, 40, 57,
 59, 64, 65, 68, 81, 137,
 307, 310, 320, 364, 366,
 367, 368, 369, 370, 371,
 372, 373, 374, 375, 376,
 377, 378, 381, 382, 384,
 386, 391, 392, 393, 394,
 397, 399, 401, 402, 405,
 408, 409, 410, 411, 418,
 422, 424, 425, 431, 432,
 433, 439, 440, 442, 444,
 446, 447, 452, 459, 467.
 Ehrmann 237, 246, 282.
 Ehram 91, 143.
 Eichholz 709, 720, 721.
 Eichhorst 405.
 Eiger 292, 317.
 Eisenberg 91, 142.
 Eisselsteijn 246, 280, 283,
 284.
 Eleven 186.
 Elliott, W. 220.
 Elmassian 145, 162, 163,
 164, 166, 172, 176.
 Elchnig 235, 239.
 Elsner 119, 122.
 Emanuel 521, 605, 636, 708,
 709, 718, 719.
 van Emden 91, 140.
 Enderlen 292, 344.

Endo 91, 124, 126.
 Engel, S. 364, 366, 368, 388.
 Engelhardt 521, 605.
 Engelmann 91, 106.
 Engels 91, 110.
 English 521, 544, 722.
 Engmann 246, 288.
 Eppinger, H. jun. 14, 40, 41.
 Epstein 708, 716.
 Erben 195, 364, 377.
 Erdheim 14, 30.
 Erdmann 91, 125.
 Eremia 197, 208.
 Erne 91, 129.
 Ernst, P. 14, 21, 36, 707,
 713.
 Eschricht 91, 107.
 Esser 246, 279, 280.
 Estèves 198, 207.
 Euphrat 91, 111.
 Ewald 91, 109, 235, 241.
 Exner 296, 346.
 Ewans 246, 283.

F.

Fabozzi 246.
 Falckenberg 18, 38.
 Falk 598.
 Falkenburg 198, 209.
 Falkenheim 508.
 Falkner 521, 591, 600.
 Mc Farland 66, 76, 88, 140,
 186, 194, 245.
 Fayerstajn 15, 46, 47.
 Fayolle 470.
 Fearnside 220.
 Fechner 307.
 Federici 228.
 Fedorow 186, 194.
 Feix 235, 241.
 Felicini 246.
 Felix 521, 578.
 Felsenthal 496, 497.
 Fennevessay 15, 17.
 Fenwick 246.
 Ferrari 508, 504, 507.
 Ferroni 522, 564, 580, 589,
 592, 596, 597, 598, 599,
 616, 617.
 Festa 186.
 Feuchtwanger 522, 637.
 Février 198.
 de Feyfer 91, 129, 132, 139.

Fick 15, 36.
 Ficker 92, 98, 108, 112, 119,
 123, 142, 143, 235, 242.
 Field 89, 116.
 Fielitz 92.
 Finger 292, 313, 708, 718.
 Finncane 218, 215.
 Finny 246, 279.
 Fiorentini 198.
 Fiori 292, 303.
 Fischel, A. 69, 522, 535,
 539, 672, 681, 689, 690,
 691, 692, 693, 694, 695,
 696, 697.
 Fischer 522, 677.
 — A. 2, 8, 15, 19, 92, 112,
 122, 139.
 — B. 15, 22, 24, 25, 26,
 27, 28, 29, 92, 131, 139.
 Fischl 496, 497.
 Fischler 19, 58, 59.
 Fish 2, 7.
 Fittig 522.
 Fleischlen 522, 568, 668,
 708, 718, 719.
 Flatau 65, 81, 92, 112, 122.
 Flemming 246, 286, 372,
 398.
 Flint 246, 255.
 Flörsheim 246, 247.
 Floyd 2, 7.
 Foa 247, 279, 280, 292, 310.
 Förderl 522, 605.
 v. Fodor 92.
 Förster 92, 135, 143.
 Försterling 247, 280, 285,
 288.
 Footner 198, 209.
 Foster 247, 283, 288.
 Foth 198.
 Fowler 496.
 Fränkel, A. 92, 292, 355,
 356, 357, 358, 359, 397,
 399, 405, 406, 423, 426,
 430, 463.
 — C. 92, 134, 135.
 — E. 708, 718.
 — Eug. 66, 86, 105, 115,
 140, 292, 327, 328, 329,
 707, 712.
 — P. 92, 111.
 Francis 247, 288.
 Franceschi 92.
 Frank, J. 145.

Franke, F. 198, 206, 207,
210, 292, 351, 353.
Frankel 15, 44.
Frankl 522, 537, 580, 581,
582, 583, 591.
v. Franqué 522, 576, 604,
605, 608, 610, 615, 616,
620, 622, 634, 638, 639.
Franz 292, 317.
Frassi 220.
Frauta 198, 211.
Fratini 529.
Frédéric 347.
Freundweiler 292, 305, 481,
490.
Freund, L. 235, 241.
— R. 522, 588.
— W. A. 615.
Frick 522, 646.
Friedemann 292, 323.
Friedjung 404.
Friedländer, K. 15, 64, 65,
68, 707, 713.
Friedleben 145, 149.
Friedreich 337.
v. Frisch 247.
Froben 198, 209.
Frölich 231, 233.
Fromaget 198, 208.
Frosch 80, 92.
Fuchs 382, 707, 713.
Fürrohr 92.
Fürst 292, 302, 306, 325,
326.
Fürth 247, 276.
Füth 522, 615, 620.
Fütterer 721.
Fulton 92, 99, 116.
Fusari 625.

G.

Gabbi 220, 226.
Gabritschewsky 92, 121,
368.
Gärtner, A. 92, 109, 110,
112, 129, 135.
— G. 235, 241.
de Gage 92, 110.
Galdi 292, 356, 357, 358,
359.
Galeotti 292, 303, 677.
Gallemärts 186, 193.
Galliard 247, 288.

Gallichi 198, 207.
Galli-Valerio 186, 191, 231,
232.
Galton 672.
Gandur 213, 215.
Gangitano 198, 210.
Ganny 186.
Garriá 218.
Garné 198.
Garrod 247, 279.
Gatti 247.
Gaultier 198, 211.
Mc Gavin 198, 209.
Gay 198, 209.
Gaylord 5, 18, 15, 64, 65,
74, 75, 86, 87.
Gebauer 92.
Gebhard 522, 565, 566, 639,
708, 718.
Gehrmann 92.
van Gehuchten 15, 50.
Gellhorn 708, 718.
Gemelli 97, 105.
Gendrin 145, 150, 151.
Genersich 92, 112.
Genet 213.
v. Genser 145, 159, 223, 230.
Georgiewsky 292, 331, 332,
333.
Georgii 92.
Gérard 247.
Gérard-Marchand 198, 210.
Gerhardt 148, 241, 247, 269,
270.
Germano 92, 108.
Giacomini 247, 625.
Giemsa 15, 61.
Gierke 15, 64, 66, 68.
van Gieson 15, 21, 22.
Girard 217.
Girode 522, 638.
Girotti 228.
Gissler 95, 103, 135.
Gläser 715.
Glaser 92.
Glinsky 481.
Glockner 522, 572, 680.
Göbel 182, 184, 185, 292, 346.
Göllner 198, 202, 220, 222.
Görl 186.
Götte 292, 327.
Götze 247.
Goldberg 92.
Goldmann 220, 351.

Goldreich 496.
Goldschmidt 703.
Goldzieher 500, 502.
Golgi 39.
Golowin 198, 207.
Gomez 247.
Gontscharow 198, 209, 211,
212.
Gorbunow 92, 126.
Gordinier 218, 219.
Gossmann 522.
Gothard 15, 50.
Gotthilf 186.
Gottlieb 247, 269.
Gottschalk 292, 327, 328,
522, 605.
Gottschlich 80.
Gottstein 78.
Gourfein 247, 266.
Gräupner 198, 211.
Gräve 99, 112.
Graf 2, 7.
Gramann 92, 143.
Graser 298, 315, 321, 333,
334.
Grassberger 145, 167, 173.
Grassi 213, 215.
Graupner 66, 74, 84.
Grawitz, E. 66, 81, 195, 285,
364, 367, 368, 369, 372,
390, 396, 397, 398, 399,
405, 409, 415, 423, 431,
441, 443, 489, 496, 498.
— P. 198, 208, 298, 308,
330, 331, 332, 333, 334,
344, 522, 630.
Graziani 92.
Greeff 66, 83.
Green 213, 215, 247, 280,
284.
Grenacher 15, 20.
Griesinger 499.
Griffin 247, 279, 283, 284.
Griffini 707, 713.
Griffith 708, 717.
Grijns 228, 235.
Grohé 247.
Groschuff 535.
Gruber 92, 133, 134, 135,
136, 138, 140.
Grünbaum 92, 116, 122,
247.
Grünberg 235, 240.
Grünberger 220, 226.

Grünwald 19, 61, 364, 382,
707, 713.
Grundmann 580, 554.
Grusdew 531, 616.
Grynfelt 247, 248.
Guay 280.
Gudden 15, 44.
Guéneau de Mussy 145,
149.
Günther 66.
Gürber 248, 277.
Guiard 217, 218, 235, 237.
Guiayesse 248, 254, 266.
Guinard 248.
Gulland 218, 398.
Gumprecht 426.
Gurin 198, 203, 205.
Gutmann 2, 11.
Guttman 248, 279, 280,
283.
Gutsch 182.
Guyer 186, 189.
Guyot 364.
Gwyn 92, 128.

H.

de Haan 92, 128, 228.
Habermann 706, 710, 711.
Habgood 248.
Haackel, E. 672.
— H. 500, 502.
Hagemann 92, 119, 120.
Hagenbach 145, 148.
Halban 523, 641, 681.
Haldane 219.
Hall 15, 87.
Halle 708, 715, 716.
Hamburger 248.
Hamel 248, 279, 285, 286.
Hanau 684.
Handwerk 15, 27.
Hankin 92, 112, 122.
Hanriot 98, 112.
v. Hanseemann 66, 82, 248,
278, 296, 346, 523, 604,
621, 630, 652, 663, 667,
680, 702, 708, 709, 715.
Hansell 220, 222, 226.
Harbitz 248, 486.
Hardy 182, 184.
Harley 296, 303.
Harmer 248.

Harris 2, 13, 15, 35.
Harrison 98.
Hart 296, 355, 357, 358,
359.
— Berry 523, 539.
Hartley 198, 211.
Hartmann, F. 186, 193.
— R. 523.
Hartog 94.
Hartung 623.
Hassal 189.
Hauenschild 186, 193.
Haupt 198, 211.
Hauser 15, 199, 204, 207,
208, 334, 523, 607, 702.
Haushalter 145, 158.
Hausmann 217.
Hawthorne 280.
Hayaschikawa 98, 121.
Haycroft 707, 712.
Hayem 248, 238, 364.
Haynes 199, 207.
Heckna 248.
Hector 235, 240.
Heidenhain 2, 11, 40, 54,
229, 380, 389, 501.
Heile 2, 7.
Heim, L. 66, 68, 80.
Heine 217, 523, 604, 605,
614, 615.
Heinecke 235, 238.
Heinemann 199, 209.
Heinz 15, 40, 298, 316, 317,
318, 320, 330, 331, 332,
333, 334.
Heisler 235, 237.
Hektoën 296, 325.
Helbing 186, 296, 318, 346.
Held 15, 51.
Heller 2, 3, 4, 15, 44, 69,
70, 72, 232.
Helly 19, 60, 364, 371, 383,
385.
Hengge 523, 546.
Henke 145, 157, 655.
Henle 256.
Henneberg 235, 240.
Hennig 593.
Henkel 565.
Henneguy 2.
Henoch 145, 153, 156.
Hensel 145, 159, 160, 161,
162, 166, 171.
Herbert 98, 102.

Herbig 356.
Herbst, C. 523, 556.
Herdmann 98, 113.
Herff 145, 150, 151.
v. Herff 523, 582, 615.
Herford 98, 121.
Herter 248, 274, 275.
Herth 523, 652.
Hertwig 322.
Herzel 199, 210.
Herzheimer, G. 15, 26, 293,
301, 314, 317, 331, 332,
333, 334, 336, 337, 338,
449, 455.
— K. 15, 36.
Heschl 355.
Hesse, W. 98, 111, 116.
— 384, 399.
Hetsch 98, 189.
Heubner 162, 193.
Heuck 405, 419, 420, 421.
Hewlett 98, 105, 128.
Heymann 707, 712.
Hilbert 98.
Hiudenburg 422.
Hinsberg 298, 314, 318,
319.
Hinterberger 98.
Hirsch 500, 502.
Hirschbruch 98.
Hirschfeld 199, 364, 382,
390, 405, 435.
Hirschlaß 430.
Hirschmann 298, 309.
Hirtz 248, 288.
His 322.
Hias 98, 121.
Hitschmann 248, 283, 461,
463, 470, 472, 491, 492,
494, 503, 507, 508.
Hochhaus 298, 306, 344.
Hochheim 500, 502.
Hodges 218, 215.
Hodgkin 511.
Hodara-Bey 214, 216.
Höhl 523, 546.
Höhne 523, 587, 610.
Höring 472.
Hoffmann 523, 676.
— A. 98, 135.
— R. 298, 310, 449, 453.
— W. 92, 98, 112, 119,
120, 123.
Hofmann 98.

Hohenkirch 199, 209.
 Hofmeier 248, 279, 523,
 671, 709, 719.
 Holmberger 248.
 Holmes 248.
 Horcicka 93, 113.
 Horocks 93.
 Horton-Smith 93, 103.
 Houston 93, 127.
 Howell 366, 389.
 Hoyer 15, 34, 35, 69.
 Huber 406, 480.
 Hudson 187.
 Hübener 93.
 Hünemann 93, 113, 116,
 129, 132, 139.
 Hühn 199, 205.
 Hütte 103.
 Hufeland 145, 149.
 Huismanns 248, 274, 283.
 Hultgren 248, 261, 263, 266,
 273.
 Hume 92, 93, 122, 128.
 Hunscher 235, 236.
 Hunter 93.
 Huot 248.
 Husemann 93, 113.
 Hyde 293, 346.
 Hyrtl 523, 556.

I.

Iberer 220, 222, 225, 226.
 Imbert 249, 263.
 Israël, O. 66, 75, 365, 367,
 461, 523.
 Ito 523, 615.
 Iwanoff 523, 614.
 Izcára 218.

J.

Jacob, P. 199, 207.
 Jaccoud 444.
 v. Jacksch 93, 112, 120, 123,
 406, 410, 420, 421, 496,
 497, 499.
 Jacobi 93.
 Jacobs 523, 677.
 Jacobssohn 65, 81.
 v. Jacobson 523, 634.
 Jacoby 221.
 Jacqué 93, 117.

Jaffé 293, 317.
 v. Jagic 15, 40.
 Jahn, Fr. 145, 149.
 Jakobsthal 95, 116.
 James 213, 215.
 Janosik 523, 589.
 Janowski 249, 279, 284.
 Jansco 93.
 Jansen 145, 157.
 Japha 707, 713.
 Jastrowitz 233.
 Jatta 93, 140, 293, 331.
 Jawein 187, 195.
 Jehle 93, 104, 145, 175,
 176, 178.
 Jellineck 449.
 Jenkel 199, 204, 523, 651,
 660.
 Jenney 293, 348, 349.
 Jez 94.
 Joachim 94.
 Joannovic 199, 205, 293,
 310.
 Jochmann 94, 121, 129,
 131, 145, 146, 149, 154,
 157, 163, 164, 165, 166,
 167, 169, 173.
 Johnston 93, 94, 128, 136,
 523, 637.
 Jolly 364, 371, 375.
 Jones 67, 249.
 de Jong 252.
 de Jonge 92, 128.
 Jonnesco 199, 207, 210.
 Joos 94.
 Jordan 2, 12.
 Jores 2, 9, 10, 294, 339, 340.
 Jorns 94, 124.
 Josephson 523, 537.
 Josura 294, 303.
 Judet 197, 206, 210.
 Judson 182.
 Jünger 406, 418.
 Jürgens 91, 94, 102, 123,
 129, 132, 133, 134, 138
 139, 141.
 Jürgensen 355, 359.
 Juliusberg 294, 301.
 Juliusburger 15, 51.
 Jundell 146, 164.
 Jung 5, 6, 641.
 Jurewitsch 94, 141.
 Justi 294, 310, 326.
 Justus 15, 39.

K.

Kämmerer 94, 134.
 Kämpfe 94, 111.
 v. Kahlden 15, 64, 66, 68,
 280, 282, 294, 356, 357.
 Kahler 286.
 Kahn 706, 710, 711.
 Kaiserling 2, 9, 15, 63, 85,
 480.
 Kalaschnikow 187, 193.
 Kalb 232, 233.
 Kalindero 280.
 Kamen 94, 106.
 Kanthack 94, 105, 707, 712.
 Kaplan 15, 46, 47.
 Kaposi 487.
 Kappeler 523, 684.
 Karewski 294, 313.
 Karnsin 15, 44.
 Kasel 94, 133, 141.
 Kashida 94, 122.
 Kast 406.
 Katsurada 182, 184.
 Kattstein 93, 111.
 Kaufmann, E. 66, 76, 77,
 351, 708, 718.
 Kayser 90, 91, 94, 95, 109,
 123, 126, 129, 130, 131,
 132, 135, 136, 138, 139.
 Kehrer 523, 614.
 Keibel 523, 543, 675, 694.
 Keitler 524, 663.
 Kelly 406, 431.
 Kelsch 441.
 Keltenborn 294, 317.
 Kennard 220.
 Kenworthy 249.
 Kenzie 249.
 Keppler 593.
 Kermauner 591.
 Kerschensteiner 146, 174.
 Kessel 706, 711.
 Kirsch 94, 117.
 Kirstein 94, 110, 142.
 Kischensky 15, 23, 706, 716.
 Kister 92, 94, 115, 127.
 Kitashima 97, 142.
 Kitt 66, 80.
 Kiwisch 523, 641.
 Klaassen 220, 221.
 Klauber 524, 565.
 Klausner 524, 672, 674,
 680.

- Klebs, E. 83, 351, 441, 628, 708, 718.
 Klee 235, 238.
 Kiehmert 208.
 Klein, G. 524, 535, 536.
 — J. 364, 382, 402, 426, 430, 441, 448, 456, 478, 474, 475, 478.
 Kleinhaus 524.
 Klemperer 90.
 Klingner 94, 126, 128, 135, 139.
 Klingmüller 2, 8.
 Klob 524, 556.
 Klopstock 94, 126.
 Kloumann 94, 123.
 Knapp 706, 711.
 Knauer 199, 211, 524.
 Knox 524, 634.
 Kobert, R. 235, 238.
 Koch, J. 94.
 — R. 80, 94, 101, 102, 107.
 Kockel 15, 33, 524, 638.
 Kodis 15, 52.
 Köhl 187, 191.
 Köhler 188.
 — F. 94, 134, 135.
 Kölliger 94.
 v. Koelliker 254, 366, 384, 387, 388, 389, 576, 638.
 König 351.
 Königer 294, 329, 331.
 Königsberger 249, 289.
 Königstein 94, 134.
 Könitzer 94, 199, 209.
 Kormóczy 406, 416, 417, 463, 491, 492.
 Kohn, H. 15, 16, 59, 249, 256, 258, 355, 356, 524, 625, 627.
 Kokoll 199, 203.
 Kolisko 524, 639, 646.
 Kolle 67, 80, 86, 176.
 Kolossow 315.
 Konrádi 94, 112.
 Konstantinowitsch 294, 345.
 Kopéc 294, 307, 313, 318, 319, 321, 322.
 Koplik 146, 158, 159, 161, 166, 167.
 Kopsch 18, 57.
 Korach 442.
 Korte 94, 99, 129.
 v. Kossa 16, 37.
 Kossmann, R. 524, 534, 573, 581, 586, 592, 593, 594, 602, 606, 607, 612.
 v. Kostanecki 366, 389.
 Kottmann 430.
 Kovatscheva 294, 346.
 Kowalewski 187.
 Krämer 94, 214, 215.
 Krause 98, 120, 121.
 — F. 94.
 — L. 294, 348, 349.
 — P. 94, 98, 104, 105, 121, 134, 145, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 173.
 — R. 16, 54, 64, 65.
 Kraus, R. 235, 237, 351.
 Krausz, A. 199, 205.
 Krautner 235, 239.
 Krebs 249.
 Krehl 66, 77.
 Kretschmar 524, 680.
 Kretschmer, W. 707, 714.
 Kretz 146, 174.
 Krevet 199, 203.
 Kromayer 524, 566.
 Krömer 591, 668.
 Krompecher 294, 309, 310, 524, 567.
 Krönig 524.
 Kronthal 19, 57.
 Krückmann 351.
 Krüger 199, 207.
 Kruckenberger 146, 149.
 Kruse 80, 94.
 Kübler 94, 112, 122.
 Kühn 94, 108, 135, 143, 249.
 Kühnau 94, 135, 136, 434.
 Kümmel 500, 501, 502.
 Kürsteiner 709, 719.
 Küster 235, 242.
 Küstner 294, 317, 718.
 Kulesch 279.
 Kundrat 355, 404, 425, 461, 466, 467, 469, 476, 477, 481, 482, 483, 487, 488, 489, 490, 491.
 Kurimoto 187.
 Kurloff 146, 157, 391.
 v. Kurlow 212.
 Kurpuweit 95, 104, 294, 343.
 Kurth 95, 128, 129, 130, 132, 139.
 Kusnetzoff 294, 348, 349.
 Kutzner 487.
 Kuwahara 234.
 Kyle 249.
- L.**
- Labowski 95, 137.
 Lackerbauer 66.
 Laginski 249.
 Lagriffont 98.
 Laiguel-Lavastine 249, 279.
 Lam 95, 114.
 Lambinet 224.
 Lamers 591.
 Laming 95.
 Lanceraux 66, 76, 84, 280, 442.
 Landau, L. 524, 537.
 — Th. 525.
 Landmann 95.
 Landsteiner 95, 143.
 Lang 294, 348, 349.
 Lange 249, 294, 356, 357, 358, 359.
 Langemak 294, 303.
 Langenbeck 442.
 Langerhans, R. 66, 72, 73.
 Langhans 16, 31, 442, 505.
 Langlois 245, 249, 264, 267, 271.
 Langley 16, 45, 249, 270.
 Langstein 95, 249, 289.
 Langworth 249.
 Lankester 184.
 Lannois 187.
 Larras 525, 566.
 Lasne-Desvareilles 187, 294.
 Lastschenko 95.
 Latham 496, 498.
 Lataste 525, 562.
 Laub 404.
 Laubié 297, 347.
 Laurent 294, 339, 340.
 Laveran 16, 61.
 Lazarus 14, 59, 364, 369, 405, 409, 491, 492.
 Lazarus-Barlow 183.
 Leber 308, 706, 710.
 Le Conte 199, 212.
 Lee 2, 12, 64.
 Lehmann 249, 706, 718.
 — K. B. 66, 80, 86.

- Lehndorff 377, 461, 463,
 491, 492, 493, 494, 496,
 498, 499.
 Lehnen 146, 159.
 Leichtenstern 195, 280, 286.
 Leidy 184.
 Leiner 146, 175, 178.
 Lelean 188.
 Lemoine 95.
 Lemoire 187, 193.
 Lenhossék 16, 50.
 Le Noir 199, 209.
 Lenormant 294, 347, 348.
 Lentz 95, 113, 124.
 Leon 228.
 Leopold 346.
 Lépinos 249.
 Le Roy 228, 236.
 Lesage 95, 136.
 Lesse 635.
 Leube 491, 492, 493, 494.
 Leuriaux 146, 164, 165.
 Letulle 66, 76, 87, 249.
 Letzerich 146, 157.
 Leutert 16, 37.
 Levén 199, 209.
 Levi 187, 193.
 Levin 244, 267.
 Levinson 16, 30.
 Levy, E. 66, 95, 103, 109,
 116.
 — J. 95, 135.
 Lewald, L. T. 199, 209.
 Lewandowsky 250, 267, 270.
 Lewitzky 294, 327.
 v. Leyden 90.
 Leydig 255, 265, 714.
 Libmann 95, 128.
 Lichtenauer 250.
 Lichtheim 406, 416, 418.
 Liebenow 708, 716.
 Liebermeister 199, 204.
 Liebscher 146, 175.
 Limasset 187, 195.
 v. Limbeck 66, 81, 406,
 489, 496, 498.
 Limpson 235, 237.
 Lindemann 95, 111, 112,
 294, 303, 304, 305.
 Lindsay 235, 241.
 Linné 146, 157.
 Linser 250, 277.
 v. Linstow 187, 189, 190,
 220, 222, 231.
 Lion 95, 143.
 Lipschütz 95.
 List 16, 35.
 Liston 220.
 Litten 199, 208, 406, 418,
 491, 492.
 Little 188.
 Livingood 95.
 Lochte 214.
 v. Lockstädt 525, 602, 605,
 606, 607.
 Lockwood 250, 260.
 Löffler 95, 112, 123, 124,
 137.
 Löhlein 565, 719.
 Löper 250, 279.
 Löwenbach 508, 511.
 Löwensohn 708, 718.
 Löwenthal 364.
 Löwit 16, 46, 362, 363,
 364, 377, 388, 406, 407,
 409, 430, 435, 441.
 Lommel 95.
 Longcope 95, 123, 131, 503,
 510.
 Longridge 199.
 Looss 220, 223, 224.
 Loth 246, 289.
 Lothrop 214, 215.
 Lotz 95, 111.
 Louis, W. 214.
 Louwerrier 187.
 Lotzbeck 703, 718.
 Low, G. 214, 215, 216.
 Lubarsch 1, 2, 6, 9, 11, 12,
 16, 20, 21, 24, 31, 32, 37,
 38, 43, 44, 50, 52, 276,
 294, 308, 311, 313, 320,
 326, 329, 332, 333, 345,
 349, 471, 472, 480, 481,
 525, 543, 566, 568, 604,
 607, 608, 637, 638, 655,
 663, 702, 707, 709, 713,
 715, 717, 718, 719, 721,
 735.
 Lucas 706, 711.
 Lucas 250, 284.
 Luce 491, 492, 493, 494.
 Lübke 218.
 Lühe 188.
 Luithlen 16, 17, 50.
 Lukjanow 66, 79.
 Luksch 95, 129, 131.
 de Luna 187, 230.
 Lustig 66, 78.
 Luttinger 95.
 Luzet 496, 497, 499.
 Luzzato 146, 162, 163, 164,
 166, 167, 176, 250.
 Lyon 197, 199, 203, 209.

M.

 Maassen 125.
 Mac Conkey 95, 122.
 Mafeyden 95.
 Mac Gillavry 441.
 Mackenrodt 535, 536, 604,
 668, 684.
 Macready 201.
 Mac Weeney 95.
 Madden 183, 185.
 Maffucci 295, 346.
 Maggiora 95.
 Mai 295, 326.
 Maitland 214.
 Malenjuk 199, 205.
 Mallet 237.
 Mallory 16, 22, 23, 33, 54,
 55, 64, 65, 68.
 Malvoz 95.
 Manasse 16, 59, 351.
 v. Mandach 525, 535, 538,
 596, 616.
 Mandolesi 221, 226.
 Manea 295, 326.
 Manicattide 146, 164, 165,
 166, 170.
 Mankowski 95, 122.
 Mann 2, 7, 94, 133, 141.
 Manning 95.
 Manson 183, 184, 214, 215,
 216.
 Maragliano 368.
 Marchand 187, 193, 260,
 261, 280, 295, 299, 300,
 301, 304, 305, 306, 307,
 308, 310, 311, 312, 313,
 314, 315, 318, 319, 320,
 321, 322, 323, 324, 325,
 326, 331, 332, 333, 334,
 335, 343, 344, 345, 355,
 356, 357, 358, 364, 378,
 398, 400, 401, 525, 566,
 578, 624, 625, 631, 632,
 671, 672, 673, 674, 676,
 678, 681, 685, 686, 687.

- 688, 689, 691, 692, 693,
 697, 708, 716, 717.
Marchetti 525, 630.
Marchi 16, 45, 46.
Marchoux 214.
Marcus 16, 44.
Marcuse 295, 312, 500.
Marguliès 692, 693.
Marino 864, 381, 382.
Markow 199, 208.
Markus 95.
Marks 251.
Marro 282, 283.
 v. **Marschalko** 295, 310.
Marsden 95.
Martin, E. 248.
 — **P.** 525, 682.
 — **S.** 95, 109.
Martinotti 95.
Martius 66, 77, 78.
Martoglio 96, 127.
Marx 96, 140.
Marzochi 295, 308.
Masslow 367.
Matignon 218.
Mathet 85.
Matsuki 250.
Matthews 122.
Mattussonski 193.
Maximow 295, 305, 307,
 308, 309.
Maxwell 214, 216, 220, 222.
May 19, 61, 364, 382.
Maydl 187, 193.
Mayer, A. 200, 211.
 — **C.** 351.
 — **G.** 95, 121.
 — **M.** 88, 90.
 — **P.** 16, 19, 20, 21, 25, 34,
 35, 64.
 — **S.** 16, 46.
Mazierski 250.
Meckel 266.
Megele 96.
Meerwein 95.
Mehlhose 146, 159.
Meinel 200, 210.
Meissner 66, 71, 72.
Meixner 236, 239.
Melnikow-Raswedenkow 2,
 9, 16, 24, 200, 204, 295,
 340.
Meltzer 96, 128.
Memmi 200.
Mende 250.
Menzel 406.
Menzer 89, 121.
Merk 16, 28.
Merkel, H. 295, 525, 634.
Messineo 187.
Messing 295, 300.
Metcalf 706, 717.
Metschnikoff 140, 217, 228,
 230, 364, 372, 378.
Mettenheimer 146.
Meunier 146, 174.
Mewius 96, 111.
Meyer-Hüni 146, 150, 151.
Meyer 294, 364, 386.
 v. **Meyer, E.** 232.
Meyer, J. 96, 143.
 — **J. G. V.** 525.
 — **Ludw.** 525, 544, 570.
 — **Osk.** 250.
 — **R.** 151, 152.
 — **Rob.** 295, 315, 329, 525,
 526, 534, 535, 536, 537,
 539, 546, 559, 564, 568,
 572, 578, 579, 580, 581,
 582, 583, 584, 586, 587,
 588, 589, 590, 591, 592,
 593, 594, 595, 596, 597,
 598, 599, 600, 603, 604,
 605, 607, 608, 611, 613,
 616, 617, 622, 624, 625,
 626, 628, 631, 632, 633,
 640, 675, 680.
Michael 526, 624.
Michaelis 16, 26, 28, 29,
 60, 61, 64, 66, 68, 296,
 309, 364, 370, 372, 386,
 396, 399, 406, 436, 463.
Michel 706, 710.
Migairi 123.
Migula 66, 79.
 v. **Mihalkowicz** 526, 676.
Miklasewski 250, 279, 280,
 282, 283.
 v. **Mikulicz** 501, 502.
Miller 296, 324, 326, 346.
Milian 200, 201, 205, 206,
 250, 284.
Millner 246, 286, 296, 339.
Mills 96, 136, 250.
Milton 188.
Minervini 16, 25.
Mingazzini 187, 200, 207,
 228, 230.
Minor 65, 81.
Minot 526, 675.
Mircoli 146.
Mitchell 201.
Miura 228, 231.
Mixa 406.
Model 16, 39.
Mönckeberg 296, 301, 305,
 314, 315, 318, 319, 320,
 326, 707, 715.
Moltrecht 146, 149, 154,
 172.
Moncorvo 146, 157.
Mond 296, 327.
Monod 200, 210, 349.
Montgomery 296, 299, 346.
Montpillard 85.
Moore 250, 262, 271, 276.
Moos 706.
Mori 200, 211.
Morse 96, 141.
Mosse 16, 45, 64, 65, 250,
 267, 364, 382, 434.
Mosso 388.
Moursson 237.
 de **Mousseaux** 200, 207.
Moynitran 96.
Mühlmann 16, 38, 250, 255.
Mühsam 96, 106, 296, 348.
Müller, E. 16, 55.
 — **Franz** 96, 195, 406, 416,
 422.
 — **Fr. 2.** 12.
 — **H. F.** 364, 369, 388.
 — **P. Th.** 96, 142.
Mulder 236, 237.
Murrel 406.
Muscatello 296, 301, 316,
 317, 323, 324, 331, 332,
 334, 338.
 v. **Mutach** 526, 554, 655.
Muus 526, 651.

N.
Nachod 96, 135.
Nadala 220, 226.
Naegeli 96, 364, 369, 372,
 396, 397.
Nagel 220, 227, 527, 675,
 676.
Naimann 200, 209.
Nakanishi 96.

Nakayama 692.
 Nanotti 200, 211.
 Natanson 296, 239, 527,
 554, 655, 656.
 Nauss 78.
 Nauwerk 66, 69, 527, 680.
 Nebesky 527, 615, 620.
 Neck 527, 680.
 Neelsen 708, 718.
 Negel 99, 129, 131.
 Nehrkorn 638, 707, 715.
 Neisser, A. 310.
 — M. 96, 146, 169, 176,
 177.
 Neroni 228.
 Neas 250, 233, 284, 288.
 Neugebauer 228, 229.
 Neuhauss 85.
 Neuhäuser 623.
 Neufeld 94, 96, 108, 104,
 108, 112, 120, 122, 125,
 126.
 Neumann 218, 219.
 — E. 296, 298, 307, 309,
 311, 319, 330, 331, 332,
 333, 334, 335, 364, 366,
 380, 390, 406, 407, 421,
 431, 576.
 — H. 96, 145, 152.
 — L. 146, 159.
 — R. 66, 80, 86.
 Neurath 146, 149, 150, 177.
 Neusser 285, 377.
 Neutra 406, 416, 417, 430.
 Neveu-Lemaire 187, 191.
 Newberry-Hall 66, 71, 72.
 Nicaise 200, 211.
 Nichols 220, 221.
 Nietzsche 28.
 Nikoljukin 200, 208.
 Nishiuchi 228, 231.
 Nissl 16, 17, 50, 51, 69.
 de Nobele 96, 135, 139.
 Nocht 17, 60, 61.
 Noé 218, 214.
 Nöeske 296, 307.
 Nötel 96.
 Nohécourt 100, 140.
 von Noorden 415.
 Nothnagel 147, 148, 152,
 280, 282.
 Notto 527.
 Nussbaum 672.
 Nuttal 236.

O.

Oberndorfer 17, 38, 250, 278.
 Obici 296, 346.
 Ockerblom 250, 276.
 Odhner 183, 184.
 v. Öfele 187.
 Ölkens 187, 192.
 Ohloff 707, 708, 718, 715.
 Ohlmacher 96, 106.
 Ohlmüller 96.
 Oliver 200, 268, 269, 271.
 Olshausen 296, 328.
 Omelianski 96, 126.
 van Oordt 96, 135.
 Opie 214.
 Opitz 527, 604, 605, 608,
 614, 620, 623.
 Oppe 228, 232.
 v. Oppel 296, 305, 314, 316,
 319, 332, 338, 343.
 Oppel 19, 41, 64, 65, 68,
 364.
 Oppenheim 296, 237, 250,
 279.
 Oppler 14, 17, 36.
 Orgler 15, 17, 63, 250, 254.
 Orloff 527, 614.
 Orlow 200, 210.
 Orlowsky 96, 187, 194.
 Ormsby 296, 346.
 Orth 2, 4, 7, 17, 22, 46,
 59, 66, 72, 74, 76, 83,
 87, 296, 308, 324, 332,
 333, 336, 350, 353, 442,
 527, 566, 628, 708, 716.
 Orthmann 527, 677, 688,
 689.
 Oschmann 187, 193.
 Osler 250, 288, 499.
 Ossawa 251.
 Ossipow 296, 349, 350.
 Otto 92, 140.

P.

Pachioni 144.
 Packard 251, 280, 288.
 Passler 707, 713.
 Pagenstecher 238.
 Paget 527, 653.
 Paladino 315.
 Pal 17, 44, 45, 46, 47, 264.

Palma 461.

Paltanuf, A. 404.
 — R. 147, 174, 362, 425,
 428, 441, 444, 448, 449,
 454, 455, 456, 461, 466,
 469, 476, 481, 482, 487,
 488, 489, 490, 491, 496,
 498, 499, 500.
 Pansini 251, 277, 280, 282,
 284.
 Panzer 251, 285.
 Papi 187.
 Pappenheim 17, 19, 26, 60,
 64, 66, 68, 296, 310, 365,
 367, 368, 380, 390, 393,
 394, 396, 397, 398, 399,
 400, 401, 406, 409, 429,
 431, 432, 434, 435, 436,
 438, 440, 441, 444, 448,
 449, 454, 456, 463, 468,
 469, 486, 491, 495, 515,
 516.
 Parietti 112, 122.
 Park 96, 121.
 Parker 8, 7.
 Parona 188, 192, 193
 Partsche 2, 11.
 Pauli 188, 192.
 Paviot 470.
 Pawlik 251, 279.
 Péan 594.
 Peham 527, 630, 639.
 Péhu 147, 164.
 Peiper 188, 194.
 Pel 200, 209, 512.
 Pelagatti 188, 193.
 Penkert 96, 111.
 Penzo 306.
 Père 527.
 Pepper 251, 279.
 Peppler 96, 121.
 Péré 96, 126.
 Perls 707, 713.
 Perroncito 236, 241.
 Peters 251, 527, 591, 593,
 632.
 Petersen 296, 346, 351, 353.
 Petit 200, 209, 251, 258.
 Petkowitsch 96, 124.
 Petruschky 96, 103, 104,
 113.
 Pettersen 296, 304.
 Pezzolini 251, 267, 271, 296,
 344.

- Pfannenstiel** 297, 527, 568, 605.
Pfannkuch 406, 423.
Pfannndler 96, 136, 137, 268.
Pfeifer, B. 297, 324, 347, 355.
Pfeiffer, R. 80, 96, 111, 112, 127, 140, 147, 154, 174, 179.
Pförringer 251, 279, 280, 282.
Pforte 527, 613.
Pfuhl 96, 108, 110, 114.
Philips 251, 280, 283, 285.
Pichler 188, 193.
Picht 96, 111.
Pick 97.
 — **L.** 3, 7, 9, 525, 527, 528, 537, 565, 570, 578, 582, 594, 604, 605, 613, 615, 622, 628, 630, 680, 684, 685.
Pickardt 251, 286.
Pidduck 149.
Pieri 221, 223, 224.
Piering 708, 718.
Pietrowicz 218.
Pilcz 17, 38.
Pilliet 251, 260.
Pinkus 406, 423, 426, 428, 431, 432, 438, 440, 441, 442, 444, 446, 447, 448, 463, 489, 498, 500.
Piorkowski 97, 121.
Pirrone 200, 210.
Pisenti 221, 226.
Pistor 97.
Pit'ha 200, 211.
Pitha 97, 106.
Pizzini 66, 79.
Plange 97, 140.
Plecnik 3, 11, 17, 59, 251, 254.
Plehn, Fr. 188, 369, 417.
Pluyette 200, 210.
Podwyszożki 297, 347.
Pösch 365.
Poehl 415.
Polacco 97, 105.
Polano 297, 327, 328.
Poll 251, 256, 528, 627.
Pollack, B. 17, 18, 49, 64.
 — **K.** 707, 708, 709, 715, 717, 718, 719.
Pollak 528, 536.
Poncet 297, 347, 348, 349.
Ponfick 3, 4, 67, 72, 83, 84.
Pool 221.
Poose 97.
Popper 348.
Porcile 297, 310.
Portner 100, 121.
Posner 101, 186, 706, 707, 712, 714.
Posnett 183.
Posselt 97, 280.
Pottien 97, 111.
Poulet 147, 157.
Poupinel 528.
Powell 183, 184.
Pozzi 528, 677.
Pranter 17, 25.
Pratt 214, 215.
Preindlsberger 200, 207.
Preisich 365.
Preis 365.
v. Preuschen 528.
Previtera 188, 191, 192, 221, 222.
Price 212, 213.
Priefer 97, 129.
Prochaska 97.
Prochownik 345.
Prout 214, 215, 216.
Pröscher 97, 143, 365.
Psaltoff 200.
Pschuschnier 236.
Pupovac 200, 210.
Puppe 3, 10.
Puppel 97.
Purinton 250, 262, 271, 276.
Pusateri 201.
- Q.**
- Quill** 97.
Quincke 17, 37, 63, 406, 418.
- R.**
- Rabary** 236, 239.
Rabinowitsch 188, 193.
Rabl 50, 297, 322.
Radasch 251, 260, 261.
Radziejewski 251.
Rählmann 236, 365, 369.
Rahner 147, 148, 164, 170.
Ramaroni 97, 118.
Rambousek 97.
Ramdohr 337.
Rammstedt 232.
Ramon y Cajal 17, 18, 46, 47, 57, 58, 67, 78.
Ransom 97, 142, 200, 209.
Ranvier 308, 309, 310, 314, 320.
Rapmund 97, 114.
Rasamowsky 201, 210.
Rath 97, 140.
Rau 98, 112, 120, 123.
Rauber 672.
Ravaut 299, 313, 314, 319.
v. Becklinghausen 470, 476, 480, 528, 566, 581, 582, 602, 603, 604, 605, 606, 618, 619, 621, 622, 623.
Réclus 297, 348, 349.
Reed 503, 510, 511.
Régnier 349.
Rehn 147, 150, 151.
Reiche 707.
Reichenbach 97.
Reimann 251, 279, 280.
Reinbach 297, 307, 310, 322, 326.
Reincke 97.
Reiss 528, 641.
Reitter 365.
Rekzsch 365, 369, 406.
Remlinger 97, 214, 216.
Remy 97, 122.
Rendu 251, 279, 280, 283, 288.
René, M. 292, 355.
Renggli 337.
Renon 201, 204.
Retterer 528, 562.
Reuter 17, 61.
Reyher 147, 162, 166, 167, 168, 171.
Rhein 708, 715.
Ribbert 17, 23, 67, 75, 76, 82, 83, 87, 297, 302, 303, 304, 305, 306, 311, 312, 336, 341, 351, 355, 356, 357, 438, 449, 453, 455, 528, 566, 567, 568, 607, 608, 610, 612, 614, 616, 617, 631, 632, 634, 639, 641, 642, 644, 649, 650.

651, 652, 653, 663, 667,
680, 681, 682, 684, 685,
698, 699, 700, 701, 702,
704, 709.
Richardson, M. 97, 103, 104,
105, 106.
Riche 200, 207.
Richter 97, 109.
Ricken 97, 114.
Ricker 251, 528, 607, 614,
616, 628.
Ricketts 296, 296, 346.
Rickmann, 214.
Riedel 98.
Rieder 17, 25, 28, 30, 195,
365, 528, 535.
v. Rieder 98, 111.
Rieländer 528, 578, 630, 651.
Ries 528.
Riess 251.
Riehl 188, 192, 283.
Riesmann 188, 194, 228, 230.
Rigler 92.
Rimpau 88.
v. Rindfleisch 67, 73, 297,
326, 366.
Rischpler 297, 306, 326.
Risel 470, 472, 476, 477,
481, 557.
Ritchie 528, 677.
Ritter 98, 129, 147, 151,
158, 159, 166, 168, 169.
Rivière 496, 498.
Rizzo 188, 193.
Robertson 98, 109.
Robson 251, 279.
Rodet 98, 127.
Rösse 297, 326, 529, 702.
Röthig 17, 27.
Rogers 201, 208, 221, 222.
Rokitansky 71, 76, 528,
593, 626, 708, 715, 716.
Rolleston 251, 496, 498.
Rolly 98, 104, 143.
Rolloff 280, 297, 314, 318.
Romanowski 17, 60, 62,
374, 375, 377, 379, 459.
Romborg 147, 149, 487.
Róna 236, 237.
Rosenbach 150.
Rosenberger 215, 219.
Rosenblatt 188, 463, 470,
472.
Rosenfeld 407, 432.

Rosenqvist 188, 195.
Rosenstein 297.
Rosen von Rosenstein 147,
157.
Rosenthal 147, 179.
— W. 17, 28.
Rosin 17, 38, 50, 64, 65,
365, 369.
Rosinski 529, 605.
Rosqvist 98, 110.
Ross 17, 62.
Rossa 529, 593, 624, 627,
628.
Rossbach 147.
v. Rosthorn 529, 620, 709,
719.
Rostocki 98, 103, 135.
Rostowzeff 217, 218.
Roth 98, 119, 123, 529, 593.
Rothberger 98, 126, 132.
Rothe 529, 690.
Rothwell 297, 346.
Rotter 201, 209.
Rouget 98.
Roux, W. 98, 529, 545,
672, 675.
Rowland 95.
Ruata 98, 124.
Ruckert 529, 543, 554, 633,
655, 656.
Rückert 529.
Rühle 297, 318.
Ruge 17, 62, 351, 529, 539,
565, 608, 681, 708, 718.
Ruffer 232, 233.
Rullmann 98, 109.
Rummo 201, 210.
Rumpf 98, 104, 133, 139,
535, 615.
Runte 188, 193.
Russel 188, 184.
Rustitzky 449, 450.

S.

Sabrazès 188, 201, 206, 297,
347.
Sacerdotti 529, 720.
Sacharoff 382.
Sacki 67, 81.
Sadler 489.
Sänger 529, 677.
Saffort 708, 717.
Sagasser 97.

Saitta 236, 240.
Salomon 200, 211.
Saltykow 228, 229, 297,
314, 316, 331, 332, 333,
334, 335, 343.
Salvioli 251, 267, 268, 270,
271, 390, 529, 562.
Sanfelice 389.
Sangree 98.
Sandwith 221.
Santa 292, 303.
Sante Solieri 201, 228, 229.
Santluc 297, 327.
Sautépée 98, 142.
Sario 198.
Sawada 297, 312.
Sawjalow 188, 195.
Saxer 310, 365, 388, 389,
529, 641, 653, 680.
Sartorius 5.
Scarrone 201, 207.
Scevos Zervos 201.
Schäfer 221, 222, 228, 229,
252, 268, 269, 271.
Schäffer 529, 655.
Schaffer 3, 11, 17, 45, 69,
529, 543.
Schanz 98.
Schaper 529, 556.
Schaumann 195, 368.
Schebrow 98, 105.
Schede 449, 455.
Scheffler 94, 98, 126, 132,
135.
Schenk 67, 79.
Schepilewsky 98, 118.
Schichold 98, 103.
Schickele 590, 568, 590,
605, 621, 622, 623.
Schiffmann 297, 318, 319.
Schiki 252.
Schiller 217, 218, 232.
Schilling 252, 280, 288.
Schlödte 188, 191.
Schittenhelm 252, 279.
Schlagenhauser 481, 483,
484, 486, 491, 680.
Schlegtendahl 98, 109, 114.
Schleifenstein 297, 326.
Schlesinger, H. 236, 241.
Schmalz 236, 239.
Schmaus 17, 27, 46, 67, 71,
73, 81, 297, 299, 303,
305, 306.

- Schmelz 147, 159.
 Schmid 201, 210.
 Schmidt, A. 147, 150, 365.
 — M. B. 298, 337, 353,
 354, 367, 407.
 — M. 707, 713.
 — O. 470, 472.
 — R. 98.
 Schmieden 252, 263, 298,
 350.
 Schmitt 580, 676.
 Schmorl 3, 4, 6, 17, 22,
 39, 41, 42, 43, 64, 67,
 68, 83, 278, 407, 421,
 580, 626.
 Schneider 97, 365.
 Scholl 218, 219.
 Scholtz 98, 141.
 Scholz 98, 104, 120, 121.
 Schor 188, 191.
 Schottländer 298, 310, 620.
 Schottmüller 98, 104, 105,
 128, 129, 130, 131, 132,
 139.
 Schreiber 298, 309.
 Schreiner 415, 530, 578.
 Schridde 298, 303, 530, 543.
 Schröder 530, 641.
 Schröter 17, 45.
 Schuchardt 530, 646, 706,
 710.
 Schudmack 98.
 Schüder 98, 103, 107, 108,
 110, 114, 119.
 Schüppel 508.
 Schütze 17, 18, 98, 121.
 Schuhmacher 98, 133, 141,
 392, 434.
 Schulhoff 228, 229.
 Schultze 252, 283.
 Schulz, M. F. 98, 106, 442.
 Schupper 228, 230.
 Schur 365, 375, 377, 380,
 392, 400, 434, 437, 479,
 503, 507, 508.
 Schwalbe, E. 362, 365, 369.
 — K. 530, 543.
 Schwartz 706, 711.
 Schwartz 291, 346.
 Schwarz, E. 365, 385, 407,
 418, 419, 421, 422, 436.
 — L. 298, 326, 351, 352,
 353.
 Schwer 98.
 Scott 496.
 Sears 218.
 Sedgwick 98, 110.
 Seemann 99.
 Segin 99, 126.
 Sehr 707, 713, 714.
 Seitz 103.
 Seligmann 214, 215.
 Sello 298, 355.
 Sempke 103.
 Senator 241, 252, 296, 441.
 Sepp 299, 307, 366, 371.
 Sergeant 252, 283.
 Seydel, O. 298, 327, 530,
 552, 634, 635, 637, 645.
 Sicard 100, 214, 216.
 Sick 228, 229, 530.
 Siebenmann 707, 711, 714.
 Siebs 188, 193.
 Siefert 543.
 Siegert 707, 713.
 ten Siethoff 298, 347.
 Sieveking 67.
 Silcock 201, 209.
 Silbermark 298, 345.
 Siller 201, 211.
 Simmonds 3, 4, 252, 278,
 279, 707, 712.
 Simons 232.
 Singer 252, 274.
 Sion 99, 129, 131.
 Sirdinko 252, 256, 259.
 Sirleo 295, 346.
 Sitsen 99.
 Shiga 96, 99.
 Shouwman 530, 677.
 Sklower 99, 135.
 Smith, A. J. 188.
 — Eust. 201, 209, 252, 280,
 283.
 — F. J. 201, 221, 222.
 Snellen 236, 237.
 Sobernheim 99.
 Sobotta 188, 214.
 Solá 67, 78.
 Soliczi 212.
 Sommerfeld 99.
 Sonnenburg 230.
 Sonnenschein 188, 191.
 Sorgo 16, 17, 50.
 Soulié 252.
 Spadiglieri 188.
 Speier 99, 106.
 Speiser 236, 242.
 Spemann 673.
 Spengler 147, 162, 163, 166,
 167, 169.
 Springer 201, 209.
 Springfield 99, 112.
 Staehelin 99, 141.
 Stäubli 99, 140, 141.
 Stangl 18, 27, 59, 530.
 Star 277.
 Starke 18, 27.
 Stecksén 3, 298, 346, 530,
 627.
 Steele, D. 251, 280, 283.
 Stefano 298, 303, 304.
 Steffen 145.
 Stein, A. 3, 11, 530, 605,
 606, 607, 608.
 — L. 201, 210.
 Steiner 221.
 Steinert 530, 630.
 Steinberg 95, 99, 135, 137.
 Steinhans 456, 473, 474,
 475, 478, 479.
 Stellwagon 298, 346.
 Stempel 407.
 Stephan 201, 208.
 Sterin 298.
 Stern, R. 99, 133, 134, 135,
 136, 137, 139, 140, 141,
 142.
 Sternberg 99, 127, 136, 139,
 298, 346, 407, 426, 441,
 448, 449, 456, 461, 463,
 464, 470, 472, 475, 476,
 481, 503.
 Stertz 94.
 Steudener 706, 711.
 Stevens 201, 206.
 Stewart 99.
 Sticker 144, 147, 148.
 Stieda 18, 37, 252, 719.
 Stiles 183, 188, 189, 212,
 217, 218, 219, 221, 222.
 Still 232, 252, 279.
 Stilling 252, 255, 256, 264,
 266.
 Stoddart 99, 121.
 Stöhr 530, 554, 558.
 Störk 150, 481, 487.
 Stölzner 252, 289.
 Störmann 236, 239.
 Stokes 92, 99, 116.
 Stolz 201, 211.
 Stone 221, 222.

Storch 18, 54.
 Strähuber 18, 46, 47.
 Strahl 530, 554.
 Strandgeard 218.
 Strassburger 99.
 Stratz 252.
 Strauss 461.
 Strehl 252, 262, 263, 264,
 278.
 Streng 99.
 Stress 189, 193.
 v. d. Stricht 366, 388, 389,
 390.
 Strickmann 221.
 Strong 212, 213.
 Stross 503, 507, 508.
 Strümpell 499.
 Studzinski 296, 348.
 v. Stühlen 99, 104.
 Stürtz 212, 227.
 Stumpf 707, 713.
 Suchanneck 706, 710.
 Sudakoff 99.
 Süsskind 189, 193.
 Süsswein 147, 175, 178.
 Sumikawa 298, 305, 323.
 Sullivan 189, 193.
 Sultan 198.
 Supino 267, 280.
 Sutherland 456.
 Svehla 252, 271.
 Swale, Vinz., 246, 272, 531,
 625.
 Switalski 530, 631, 632.
 Szczybatsky 189, 193.
 Szemetschenko 147, 159.
 Szili 531, 605, 623.
 Szleifstein 221.
 Szymenowicz 268.

T.

v. Tabora 201, 209.
 Tänzer 20, 24.
 Mc. Taggart 94, 136.
 Takaki 99, 106.
 Takamine 253, 269, 270,
 276.
 Talbott 253, 279.
 Tallayrach 99.
 Tallquist 195.
 Tangl 531, 536.
 Taniguchi 183, 184.

Tansini 201.
 v. Tappeiner 183.
 Taramesio 244, 253.
 Tarchetti 99, 139.
 Targett 253, 260, 531.
 Tavel 99, 112.
 Taylor 183, 189.
 Tédénat 201, 209.
 Teljatnik 19, 46.
 v. Tellyesnický 3, 7, 8.
 Tempel 218.
 Tenholt 99, 111, 221, 222,
 225, 226, 227.
 Terrier 201, 210.
 Teschendorff 707, 713.
 Testut 531.
 Tettenhamer 382.
 Thayer 212, 213.
 Thebault 236, 241.
 Thévenot 201, 211, 212.
 Thibierge 253, 283.
 Thiersch 300, 344, 659, 706,
 717, 718.
 Thiénot 201, 209.
 Thoinot 99.
 Thoma, R. 3, 11, 299.
 Thomas 99, 253.
 Thompson 99, 134, 706.
 Thomson 201, 208, 223, 229.
 Thorel 293, 326.
 Thumim 531, 537.
 Tietze 501, 502.
 Tietz 95, 124.
 v. Tilling 18, 46, 99.
 Tillmann 707, 713.
 Tiraboschi 236, 242.
 Tobias 405.
 Tobiesen 99, 141.
 Tobler 531.
 Tollens 293, 304.
 Toerök 18, 28.
 Tonoli 253, 283.
 Tonsino 222.
 Tooth 99.
 Topsent 236, 242.
 Torday 366.
 Toussaint 236.
 Toth 201, 210.
 Traina 18, 29, 531, 677,
 681.
 Trautmann 99, 100, 123,
 129, 130, 131, 139.
 Trebitsch 253, 279, 283.
 Trebs 293, 304.

Treutlein 189, 193.
 Trevithik 253, 280, 283, 288
 456, 480.
 Tribondeau 214, 215.
 Tricomi 201, 206, 209.
 v. Troeltsch 706, 711.
 Troje 355, 372, 397.
 Troussseau 442, 448.
 Trouessart 236, 237.
 Trumpp 100, 140.
 Tschamer 147, 157.
 Tschernyscheff 15, 18, 44.
 Türk 67, 81, 365, 366, 374,
 398, 441, 443, 456, 461,
 463, 469, 473, 474, 475,
 478, 479, 489, 514, 515.
 Tuffier 201, 206, 210.
 Turner 253, 284, 288.
 Turro 100.
 Tusini 201, 211.
 Tytler 201, 207.

U.

Ucke 147.
 Uhle 77.
 Uhlenhuth 18, 62.
 Ulesko-Stroganowa 605.
 Ulrich 531, 624.
 Unger 88, 100, 105, 106,
 121.
 Unna 18, 20, 24, 28, 35,
 36, 45, 50, 60, 67, 87,
 310, 531, 566.
 Urban 100, 135.
 D'Urso 202, 211.
 Uskoff 399.
 Ustvedt 100.
 Utchida 18, 38.

V.

Vagedes 100.
 Vaillard 100, 127, 441.
 Valenti 95, 100, 127.
 Valentini 625.
 Vallet 100, 118, 119.
 Valettas 202, 209.
 Vanzetti 100, 106.
 Varanini 244, 286, 288.
 Varese 202, 208.
 Vasmer 531, 535, 536, 577.

Vaquez 214, 216.
 Vaughan 100.
 Vaullegard 189.
 Veau 251, 260.
 Vecchi 258.
 Vaeder 100.
 Vegas 202, 203, 206, 207,
 208, 210, 212.
 Veiel 2, 3, 8.
 Veith 531, 542, 563.
 Veit, J., 529, 531, 539, 565,
 566, 708, 718.
 v. d. Velde 100.
 Velich 100, 258, 264, 269,
 270.
 Verdun 189.
 Vermorel 298, 313, 314,
 317, 318, 319, 320, 325,
 326, 335.
 Vignard 531, 641.
 Villa Santi 677.
 Vincent 214, 215, 250, 253,
 256, 257, 272.
 Vincenzi 147, 160, 166,
 167, 188, 169, 170.
 Vincey 100.
 Viñas 202, 205.
 Virchow 3, 4, 69, 73, 75,
 76, 256, 398, 407, 408,
 412, 417, 431, 436, 442,
 531, 566, 595, 641, 695,
 706, 707, 708, 709, 712,
 713, 718.
 Vitt 222.
 Vlachos 98.
 v. Vleuten 298, 339.
 Voerner 366.
 Vogel 298, 317, 355, 356,
 357.
 Vollbracht 253, 267, 279,
 284, 286, 288.
 Volovatz 189, 184.
 Voltolini 706, 711.
 Vossius 236, 239.
 Vuillemin 232, 233.

W.

Wagner, E. L. 77, 442.
 — G. A., 486.
 — H. 147, 161.
 — M. 228, 229.
 Wahncau 280.
 Wakemann 249, 274, 275.

Waldeyer 531, 534, 567,
 576, 578, 672, 678.
 Waldstein 470, 476, 492,
 493.
 Walker 100, 298, 346.
 Wallenfang 501, 502.
 Wallmann 531, 624.
 Wallgreen 100.
 v. Walsem 3, 5.
 Walsh 202.
 Walter 100, 143.
 Walthard 531, 567, 568,
 570, 680.
 Walz 407, 409, 429, 431,
 435, 438, 440.
 Ward 184, 189, 190.
 Warnecke 503.
 Wassermann 17, 18, 62,
 67, 80, 86, 100, 139, 176.
 Wassilief 202, 209.
 Watanabe 298, 302, 326.
 Watsuji 707, 713, 714.
 Weber 89, 299, 346, 708,
 715.
 — Ed. 202, 204.
 — Parkes 450, 492.
 Wechsberg 18, 26, 299, 302,
 Wechselmann 707, 713.
 Weidling 559.
 Weichardt 100, 103.
 Weichselbaum 236, 341,
 355.
 Weidenreich 18, 28, 366,
 382.
 Weigert 3, 12, 18, 20, 21,
 22, 24, 25, 26, 27, 31,
 33, 40, 41, 44, 45, 47,
 52, 53, 54, 55, 64, 65,
 69, 300, 301, 302, 325,
 336, 338, 702.
 Weigmann 100, 115.
 Weil, E. 100, 142.
 — R. 100, 121.
 Weill 147, 164.
 Weinberg 100, 134, 253,
 279, 299, 346.
 Weinberger 470, 471.
 Weinland 189, 192, 228, 230.
 Weintraud 366.
 Weiss 252, 253, 262, 263,
 264, 273, 434, 497, 531,
 630.
 Weissmann 672.
 Welch 100, 135.

Wende 407.
 Wendt 100, 121, 147, 159,
 706.
 Wentscher 299, 344.
 Werner 99, 106, 707, 713.
 Wernicke, E. 80, 100.
 — K. 202, 208.
 Werth 299, 327, 531, 535,
 616.
 Wertheim 531, 591.
 Wesener 100, 107.
 Westenhöffer 3, 10.
 Westphal 415.
 Wex 707, 714.
 Whipple 249.
 White, H. 280, 366.
 Whiteloke 202, 209.
 Whittier 100, 113.
 Widal 100, 106, 128, 131,
 133, 134, 135, 136, 133,
 140, 143, 299, 313, 314,
 319.
 Widmer 532, 542.
 Wiebrecht 253.
 Wieland 486.
 Wiemann 299, 345.
 Wiener 101, 116, 706, 718.
 Wiesel 18, 244, 253, 256,
 257, 258, 260, 261, 264,
 265, 266, 272, 274, 280,
 281, 532, 625, 627, 630.
 Wiesinger 202, 207.
 Wilckens 101.
 Wilks 254, 284, 441, 442.
 Willebrand 18, 61.
 Williams, H. W. 218, 219,
 532, 573, 612.
 Williamson 183, 184, 202,
 207, 211.
 Willis 200, 209.
 Willson, R. 189, 194.
 Wilms 532, 538, 544, 545,
 549, 552, 637, 641, 642,
 643, 644, 645, 647, 649,
 650, 651, 652, 654, 657,
 660, 663, 666, 667, 671,
 673, 680, 683, 685, 696.
 Windelbandt 101, 118.
 Winiwarter 576.
 Winkel 254, 279, 286.
 Winslow 98, 110.
 Winterberg 101.
 Winternitz 91, 125, 202,
 205.

Wirsaladze 217, 218.
 Witt 18, 19.
 Wittich 101, 121.
 Wlaßff 299, 346.
 Wlassak 18, 45.
 Wlassow 299, 307, 366, 371.
 Wolf, S. 66, 68, 101, 138.
 Wolff 18, 43, 101, 126, 364,
 366, 370, 671, 377, 386,
 396, 399, 409, 464.
 Wolff, B. 299, 309, 344.
 — K. 707, 713.
 Wrede 299, 312.
 Wright 16, 18, 64, 66, 68,
 103.
 Wülfing 532, 591, 604.
 Wulkow 532, 671.
 Wunderlich 441, 443.
 Wurtz 101, 114, 119, 122.

Y.

Yada 234.
 Yamagiwa 15, 54, 55, 299.
 Yamasaki 503, 510, 511.
 Yates 221.

Z.

Zablotsky 709, 719.
 Zängerle 101, 141.
 Zappert 195.
 Zarniko 706, 710, 711.
 Zaudy 254, 279, 284.
 Zeller 708, 718.
 Zenker, K. 3, 23.
 v. Zenker, Fr. 532.
 Zeri 492.
 Zernopi 89, 113.
 Zeroni 706, 711.
 Zervos 202, 209.

Zettnow 85, 86.
 Ziegler, E. 67, 76, 77, 299,
 300, 303, 310, 313, 333,
 340, 582.
 — H. 3, 10.
 Ziellesky 101, 126.
 Ziemann 18, 60, 189, 214,
 216.
 Ziemke 101, 135, 136.
 Zinkeisen 432.
 Zinn 189, 194, 195, 221.
 Zimmermann 66, 69, 74,
 84.
 Zoth 69, 85.
 Zschocke 189, 190, 191.
 Zuckerkandl 254, 256, 257,
 600.
 Zülzer 254.
 Zupnik 101, 136.
 Zuppinger 503.
 Zusch 147, 161, 166, 167.
 Zypkin 499, 500.

Sach-Register.

A.

Achroocytose der Tränen- und Speicheldrüsen 500—502.

Achsenzylinder, Färbung der 46—50.

— — — nach Bielschowsky 48, 49.

— — — — Ramon y Cajal 47, 48.

Addison'sche Krankheit, Atrophie der Nebennieren bei 280.

— — Blutbefunde bei 285.

— — diagnostische Bedeutung der Hautpigmentierung bei 288.

— — Entstehung der Hautpigmentierung bei 282.

— — familiäres Vorkommen der 287.

— — Fehlen der Nebennieren bei 280.

— — seltene Formen der Hautpigmentierung bei 283, 284.

— — Geschwülste der Nebennieren bei 280.

— — Stoffwechselstörungen bei 286.

— — Symptomatologie der 284.

— — Tuberkulose der Nebennieren bei 279, 280.

— — Veränderungen des Sympathicus und des chromaffinen Systems bei 280, 281.

— — Wirkung von Nebennierenextrakten bei 288, 289.

— — Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Nebennieren und 278 ff.

Adenom des Ligamentum rotundum 623.

Adenomyome der Tuben s. unter Tuben.
— des Uterus 602—623.

— — — Ableitung der drüsigen Bestandteile der vom Serosaepithel 614, 615.

— — — Beziehungen des Müllerschen Ganges zu den 607, 608, 612, 613.

— — — — — Urniere zu den 603, 604 ff.

Adenomyome des Uterus, Herkunft der fibromuskulären Teile der 616, 617.

— — — Seltenheit der von der Urniere abstammenden 608, 607.

— — — verschiedene Typen der 602, 608.

Äther-Gefriermikrotom nach Becker 6.

Agar-Agarformol als Einbettungsmittel 13.

Agglutination der Typhusbakterien 184—188.

— — — bei Mischinfektionen 188.

Agglutinine, Beziehungen zwischen Immunkörpern und 140.

Amyloid, Färbung von 30, 31.

Anaemia pseudoleucaemica infantum 496—499.

— — — Blutbefund bei 497.

— — — pathologische Anatomie der 496.

Anaemia splenica 497, 498.

Anatomie pathologische, Atlanten der 84, 85.

— — Grundrisse und Leitfäden der 70—74.

— — Lehrbücher der 76, 77.

Anencephalie, Beziehungen zwischen Nebennieren und 278.

Ankylostoma duodenale 221—227.

— — Entwicklung des 225.

— — Infektion mit 223, 224.

— — Verbreitung des 222.

— — verschiedene Arten von 222.

Ankylostomiasis, Behandlung und Symptome der 226, 227.

Appendicitis, Beziehungen des *Ascaris lumbricoides* zur 230.

— — — *Oxyuris vermicularis* zur 232.

— — — *Trichocephalus trichiurus* zur 218.

- Argentinien**, Verbreitung des *Echinococcus* in 203, 206.
Ascaris lumbricoides 228—231.
 — — pathogene Bedeutung des 229, 230.
 — — toxische Eigenschaften des 230, 231.
Auge, Vorkommen von lebenden Blutegeln im 234.
Austern, Vorkommen von Typhusbakterien in 113.

B.

- Bacillus pertussis** Eppendorf, ätiologische Bedeutung des 170 ff.
 — — — Beziehungen des Influenzabacillus zum 178, 179.
Bakteriologie, Grundrisse der 79.
 — Lehr- und Handbücher der 80.
Bandwürmer, Giftigkeit der 194.
 — Häufigkeit der verschiedenen 192.
 — Modus der Infektion mit 192.
Bendas Neurogliafärbung 54.
Bests Glykogenfärbung 32, 33.
Bilharziakrankheit 185.
Bindegewebe, fibrinoide Degeneration des 330, 331.
Bindegewebsfibrillen, Färbung der 23, 24.
Bindegewebsneubildung, Bedeutung der Leukocyten für die 307, 308.
 — Beteiligung der Blut- und Lymphgefäßendothelien an der 321—324.
 — — — leukocytoiden und Adventitiazellen an der 321.
 — — — Serosaepthelien an der 312—315.
 — Histologie und Genese der 307 ff.
 — Rolle der Mastzellen bei der 309.
 — — — Plasmazellen bei der 309, 310.
 — — — Polyblasten bei der 308, 309.
Blastomere, Hypothesen der Versprengung sexueller 674.
 — Unbestimmtheit der Bezeichnung 673.
 — Versprengung von im Froschei 545, 674.
Blepharitis acarica, *Demodex folliculorum* als Ursache von 236, 237.
Blutegel, Vorkommen von im Bindehautsack 234.
Blut, embryonale Entwicklung des 387—390.
 — Färbungen des 59—63.
 — Veränderungen des bei Addisonscher Krankheit 235.
Blut, Veränderungen des bei *Anaemia pseudoleucaemia infantum* 497.
 — — — Chlorom 470, 473.
 — — — gemischtzelliger Leukämie 409 ff.
 — — — lymphatischer Leukämie 425, 426.
 — — — — Leukosarkomatose 459, 460.
 — — — — Leukanämie 493, 495.
 — — — — Lymphosarkomatose 489.
 — — — — Myelom 450.
 — — — — Pseudoleukämie 442, 443.
 — — — — pseudoleukämischer Tuberkulose 507, 508.
 — Vorkommen von Typhusbakterien im 104, 105.
Blutgefäßendothelien, Beteiligung der am Aufbau des Granulationsgewebes 324.
 — — — — der Bindegewebsneubildung 321—324.
 — — — — — Experimente über 322, 323.
Blutkörperchen, rote, Entkernung der 366, 367.
 — — Entwicklungsgeschichte der 388, 390.
 — — gemeinsame Abstammung der weissen und 388, 389.
 — — körnige Degeneration der 369.
 — — Polychromatophilie der 368, 369.
 — — Verhältnis der weissen zu den bei gemischtzelliger Leukämie 411, 412.
 — — verschiedene Arten von 367, 368.
 — weisse, Einteilung und Morphologie der 370—386.
 — — Entwicklungsgeschichte der 391—401.
 — — gemeinsame Abstammung der roten und 388, 390.
 — — Übergangsformen der 374.
 — — verschiedene Formen der 371—379. siehe auch unter Leukocyten.
Blutplättchen 370.
Botriocephalus anämie 194, 195.
 — Stoffwechseluntersuchungen bei 195.
Botryomykose 347, 348.
Bronchien, Epithelmetaplasie der 713.
 — Karzinom der 713, 714.
 — Veränderungen der bei Keuchhusten 151, 152.
Brustdrüse, *Echinococcus* der 212.

C.

- Celloidinschnitte, Aufkleben von 12.
 Cervix uteri, Knochenherd in der 657.
 Cervikalschleimhaut, Psoriasis der 548.
 Chlorom, Blutbefund bei 470, 478.
 — Einteilung des 478, 479.
 — Kombination von Tuberkulose und 472.
 — myeloide Form des 472—475.
 — Natur und Ursache der Färbung des 480, 481.
 — pathologische Anatomie und Histologie des 470—472.
 — Stellung des im System 476—479.
 Chloromyelosarkomatose 472—475.
 Charkot-Leydensche Kristalle, Vorkommen von bei Chlorom 472, 478.
 — — — — — der bei gemischtzelliger Leukämie 414, 415.
 — — — — — lymphatischen Leukämie 428.
 Chylurie durch *Filaria Bancrofti* 216.
 Cystenniere, kongenitale, Befunde von Knorpel- und Plattenepithel bei 655, 656.
 Cysticerken des Auges 193.
 — — Gehirns 193.

D.

- Darm, Chlorom des 475.
Davainea asiatica 190.
Demodex folliculorum 236, 237.
Dermomyssus gallinae, Vorkommen der bei Enten 238.
 — — — — — Menschen 238.
Dibotriocephalus latus 191, 192.
 Differenzierungshemmung und Keimausschaltung 544, 545.
Dipylidium caninum 190—192.
 — — Vorkommen von bei Kindern 191.
Distomum buski Lankester 184.
 — *haematobium* 184, 185.
 — *hepaticum* 183.
 — *spatulatum* 184.
 — *Westermanni* 184.
 Divertikel, Meckelsches, akzessorisches Pankreas im 556.

E.

- Echinococcus alveolaris*, Ausbreitungsgebiet des 204.

- Echinococcus alveolaris*, Unterschiede des *E. hydatidos.* vom 204.
 — der Bauch- und Beckenorgane 211.
 — — Brustdrüse 212.
 — Eosinophilie bei 206.
 — des Gehirns- und Rückenmarks 207.
 — *hydatidosus*, Verbreitung des in den verschiedenen Ländern 202, 203.
 — der Knochen 211.
 — — Leber 209, 210.
 — — Lungen 208, 209.
 — — Milz 209.
 — — Muskulatur 212.
 — Hydatidenschwirren bei 206.
 — Keimaussaat des 205.
 — der Nase 208.
 — — Niere 210, 211.
 — — Orbita 207, 208.
 — — Pleura 208, 209.
 — Ruptur des 206.
 — der Schilddrüse 208.
 Echinokokkenembolie der Lungenarterie 208.
 Echinokokkenflüssigkeit, Giftigkeit der 205.
 Einbettungsmethoden für histologische Zwecke 11—13.
 Eisen, mikrochemischer Nachweis von 37, 38.
 Eisenhämatoxylinfärbung 21.
 Eiterung, Histologie der bei Leukämie 417, 418.
 Eleidin, Färbung von 36.
 Elsass-Lothringen, Verbreitung des *Echinococcus* in 203.
 Embryom, siehe Teratom.
 Embryoid, siehe Teratoid.
 Endokardschwien, Entstehung von 338.
 Endothelzellen, Beteiligung von am Aufbau des Granulationsgewebes 324, 342.
 Entkalkungsmethoden 10, 11.
 Entzündung, Bedeutung der Regenerationsvorgänge bei der 300.
 — Begriff der 299.
 — Entstehung des Fibrins bei der 330—335.
 — Herkunft und Natur der verschiedenen Zellen bei der 320, 321.
 — Ursachen der Gewebswucherungen bei der 300 ff.
 Epithel, Überleben des 344, 355.
 Epithelmetaplasie 709—736.
 — experimentelle Erzeugung von 720—734.

Epithelmetaplasie in der Gallenblase 715.
 — — — Harnblase 717.
 — — — Harnröhre 718.
 — im Hoden 718.
 — — Kehlkopf 712.
 — — Krebsmetastasen 719.
 — in Luftröhre und Bronchien 718.
 — im Magen 714, 722 ff.
 — in der Mamma 719.
 — — — Nase 710—711.
 — im Nierenbecken 716, 717.
 — — Ohr 711.
 — — Rachen 714.
 — — Uterus 718, 719.
Epoophoron, Beziehungen des zu Parovarialcysten 534.
 — — — zur Urniere 576, 578.
Erdboden, Lebensfähigkeit der Typhusbakterien im 109, 110.
Eustrongylus gigas 227.
Erythroblastom siehe Myelom.

F.

Fäces, Methoden zum Nachweis der Typhusbakterien in den 120—124.
 — Vorkommen von Typhusbakterien in den 101, 102.
Färbetechnik, histologische 19—64.
 — — Theorie der 19, 20.
Färbung von Amyloid 30, 31.
 — des Blutes 59—63.
 — von Bindegewebsfibrillen 23, 24.
 — — elastischen Fasern 24—27.
 — — Fett 27—30.
 — — Fibrin 33, 34.
 — der Gallenkapillaren 39, 40.
 — — Gitterfasern der Leber 41.
 — von Glykogen 31—33.
 — — Hornsubstanz 36, 37.
 — — Kalk 37.
 — — Knochenzellen und -Fasern 41, 42.
 — — Nervenzellen und -Fasern 43—58.
 — der Neuroglia 51—55.
 — von Pigment 37, 38.
 — — Schleim 34, 35.
Farbmethoden, allgemeine 21—23.
Fasciola hepatica 183.
Fasicolopsis buski 184.
Faser, elastische, Färbung von 24—27.
Fett, Färbung des mit Sudan- und Fettponceau 28—30.

Fett, Osmierung des 27, 28.
Fettgewebsnekrosen, Nachweis der 58, 59.
Fettponceaufärbung 28, 29.
Fibrin, biologische Bedeutung des bei der Entzündung 335.
 — Entstehung des bei der Entzündung 330—335.
 — Färbung des 23, 33, 34.
Fickers Typhusdiagnostikum 142, 143.
Filaria Bancrofti, 215, 216.
 — — Beziehungen der zur Schlafkrankheit 216.
 — — Chylurie durch 216.
 — — Eosinophilie bei 216.
 — — Entwicklungszyklus der 215.
 — — Vorkommen von im Blute Gesunder 216.
 — — loa 216.
Filaria medinensis 215.
 — perstans 216.
Fixierungs- und Härtungsmittel 6—8.
 — — — Wirkungsweise der 8, 9.
Fötus, Übergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf den 141.
 — — — Typhusbakterien von der Mutter auf den 106.
Formalin, Anwendung und Vorteile des zur Härtung 6, 7.
Formalinalgemische 7.
Formol-Pikrinsäuregemisch 7.
Fremdkörper, Einteilung von 318, 319, 341—345.

G.

Gallenblase, Ascariidosis der 229.
 — Echinococcus der 209.
 — Vorkommen von Typhusbakterien in der 105.
 — Plattenepithelkrebs der 715.
Gallenkapillaren, Färbung des 39, 40.
Ganglienzellen, Färbung der 50—52.
 — Vorkommen von in mesodermalen Mischgeschwülsten der Niere 650, 652.
Gastnerscher Gang, Adenome und Carcinome des 587, 588.
 — — Cysten des 586.
 — — Verlauf des im Uterus 585.
Gefrieremikrotome 5, 6.
Gehirn, Cysticerken des 193.

Gehirn, Echinococcus des 207.
 Gehirnhäute, Veränderungen der bei Keuchhusten 150.
 Geschlechtsorgane, weibliche, Abschnürungen und Einstülpungen des Oberflächenepithels in die 564, 565.
 — — Bau und Schicksale versprengter Nebennierenteile in den 628, 629.
 — — einfache Aberration von Geweben in den 564—569.
 — — Versprengung von Nebennierensubstanz in den 624—630.
 Geschwulstpathologie, Bedeutung der embryonalen Gewebsverlagerungen für die 699, 700.
 — Lehrbücher der 82, 83.
 Gewebseinschlüsse, embryonale, in die weiblichen Genitalorgane 582 ff.
 Gewebsheterotopieen, Beziehungen der Geschwülste zu den embryonalen 699, 700.
 — Erklärung der durch Dys- oder Metaplasie und Atavismus 553—556.
 Gewebsversprengungen, embryonale, allgemeine Bemerkungen über 549—551.
 — — Erklärung von Gewebsheterotopieen durch 558 ff.
 — — als Keime von Mischgeschwülsten 661.
 — — Ursachen der Wucherung von 700, 701.
 — — Zustandekommen der 552.
 van Giesonfärbung 21.
 Gitterfasern der Leber, Färbung der 41.
 Glykogen, Färbung des 31—33.
 Glykosurie, Auftreten von nach Injektion von Nebennierenextrakt 274—276.
 Granulationsgewebe, Beteiligung der Blut- und Lymphgefäßendothelien am Aufbau des 324, 342.
 Grundriss der Bakteriologie 79.
 — — pathologischen Anatomie 70—74.
 — — — Histologie 74—76.

H.

Harn, Vorkommen von Typhusbakterien im 108, 104.
 Harnblase, Geschwülste der bei Bilharzia-krankheit 185.
 — Epithelmetaplasie in der 717.

Harnröhre, Epithelmetaplasie der 718.
 Harnsäureinfarkt, Konservierungsmethode der 10.
 Haut, Eindringen des Ankylostoma duodenale durch die 223.
 — Organisationsvorgänge in Krebsen der 350—353.
 — Lymphosarkomatose der 487.
 — Pigmentierung der bei Addisonscher Krankheit 282—284.
 — — — durch Filzläuse 238.
 — Veränderungen der bei lymphatischer Leukämie 428.
 — — — Leukosarkomatose 461.
 Helminthiasis, Eosinophilie bei 195, 196.
 Herz, Entstehung der Sehnenflecke des 336—338.
 — experimentelle Untersuchungen über Vernarbungsvorgänge im 343.
 — Veränderungen des bei Keuchhusten 156.
 Histiogaster spermaticus 237.
 Histiologie, pathologische, Atlanten der 85.
 — — Grundrisse und Lehrbücher der 74—76.
 Hoden, Veränderungen der nach Unterbindung des Vas deferens 304.
 Hodgkinsche Krankheit, Beziehungen der pseudoleukämischen Tuberkulose zur 510, 511.
 Holzphlegmone, Entstehung der 349.
 Hornsubstanz, Färbung von 36, 37.
 Hymenolepis lanceolata 190.

I.

Infektionskrankheiten, Kombination gemischtzelliger Leukämie mit 416, 417.
 — — der lymphatischen Leukämie mit 429, 430.
 Infiltration, kleinzellige, Entstehung der 811, 812.
 Influenzabacillus, Beziehungen des Keuchhustenbacillus Jochmanns zum 179 ff.
 Insekten, Verbreitung der Typhusbakterien durch 108, 109, 242.
 — als Überträger von Infektionskrankheiten 242.

J.

- Jochmanns Keuchhustenbacillus 164 ff.
 Jod, mikrochemischer Nachweis von 39.

K.

- Kalk, Färbung von 37.
 Karminfärbungen 22.
 Kehlkopf, Epithelmetaplasien des 712.
 Keimausschaltung, Entstehung der mesodermalen Mischgeschwülste durch 641—644.
 Keimblätterverlagerung, Hypothese der Entstehung von Teratomen durch 641 ff.
 Keimplasma, Kontinuität des 672.
 Keratohyalin, Färbung von 36.
 Keuchhusten, Bakteriologie des 157—181.
 — multiple Blutungen bei 156.
 — pathologische Anatomie des 148—156.
 — Veränderungen der Bronchien und Luftröhre bei 151, 152.
 — — des Herzens bei 156.
 — — der Lungen und Pleura bei 154—156.
 — — — Nerven und Zentralnervensysteme bei 149, 150.
 — — — Nieren bei 156.
 — verschiedene Theorien über die Entstehung der Hustenanfälle bei 152, 153.
 Keuchhustenbacillen Affanasiewskis 158, 159.
 — Czaplewskis 160—162.
 — Jochmanns 164.
 — Manicatis 165, 166.
 — Ritters 159.
 — C. Spenglers 162.
 — Vincenzis 160.
 — Verhältnis der verschiedenen zueinander 166 ff.
 Klastocyten, Beteiligung der an der Bindegewebsneubildung 320, 321.
 — Beziehungen der leukocytoiden Zellen zu den 310, 311.
 — — Polyblasten Maximows zu den 309.
 Knochen, Echinococcus der 211.
 — Färbung der 41, 42.
 — metaplastische Bildung von im Niereninfarkten 720.
 — — — im Uterus 636.

- Knochen, Veränderungen der bei Leukämie 420.
 Knochenmark, Färbung des 43.
 — Lymphosarkomatose des 486.
 — Veränderungen des bei Chlorom 471.
 — — — — gemischtzelligen Leukämie 414.
 — — — — lymphatischer Leukämie 427, 428.
 — — — — Leukosarkomatose 461.
 — — — — pseudoleukämischer Tuberkulose 507.
 — Vorkommen von Typhusbakterien im 106.
 Kockels Fibrinfärbung 33.
 Kohlensäure-Gefrierapparat 5.
 Kohlhernie, Experimente über Einheilung die 347.
 Konservierungsmethoden für Sammlungspräparate 9, 10.
 — — Harnsäureinfarkte 10.
 Kranioprion 5.
 Kultivierungsmethoden zum Nachweis von Typhusbakterien in den Fäces 120—124.
 — — — — im Wasser 117—120.

L.

- Leber, Ascariidosis der 229.
 — akzessorische Nebennieren in der 270.
 — Echinococcus der 209, 210.
 — Färbung der Gitterfasern der 41.
 — Kältenekrosen der 306.
 — Organisationsvorgänge in Organen der 350.
 — Veränderungen der bei gemischtzelliger Leukämie 413, 414.
 — — — — lymphatischer Leukämie 427.
 — — — — Leukosarkomatose 461.
 — — — — Myelom 451.
 — — — — pseudoleukämischer Tuberkulose 507.
 Latrodectus tenebrosus punctatus, giftige Wirkung des 258.
 Lehrbücher der allgemeinen Pathologie 77—79.
 — — — Ätiologie und Bakteriologie 80.
 — — bakteriologischen Technik 68.
 — — Blutpathologie 81.
 — — Geschwulstpathologie 82, 83.
 — — histologischen und pathologisch-histologischen Technik 68, 69.
 — — pathologischen Anatomie 78, 77.

Lehrbücher der pathologischen Anatomie des Nervensystems 81.

— — — **Histologie** 74—76.

— — — **Sektionstechnik** 69.

Leichenblut, Bakteriologische Untersuchung des 4.

Leistengegend, Adenomyom der 605.
Leukämie 407—441.

— **Begriffsbestimmung und Einteilung der** 407—409.

— **Ätiologie der** 440, 441.

— **Entstehung der Blutveränderung bei** 433—435.

— **Entstehungsort der** 431—433.

— **gemischtzellige, Blutbefund bei der** 409 ff.

— — **Eiterung bei** 417, 418.

— — **Kombination von Osteosklerose und** 419—422.

— — — **Tuberkulose und** 418, 419.

— — **pathologische Anatomie und Histologie der** 412—415.

— — **Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen bei** 411, 412.

— — **Vorkommen von Charcot-Leyden'schen Kristallen bei** 414, 415.

— **Histogenese der** 430—440.

— **lymphatische** 422—430.

— **Blutbefund bei** 425, 426.

— — **Kombination von Infektionskrankheiten mit** 429, 430.

— — **pathologische Anatomie und Histologie der** 426—428.

— — **Symptomatologie und Verlauf der** 422—425.

— — **Variationen und Komplikationen der** 428, 429.

— **Metastasenbildung bei** 436, 437.

— **Übergänge zwischen beiden Arten von** 440.

— **Wesen der Organveränderungen bei** 436—440.

Leukanämie 492—495.

— **Blutbefund bei** 492, 493.

Leukocyten, Beschaffenheit des Kerns der verschiedenen 379, 380.

— — — **Protoplasmas der** 381—386.

— **einkernige, neutrophile** 375.

— **Entwicklungsgeschichte der polymorphkernigen** 392—394.

— **grosse einkernige** 371—374.

— **mononukleäre eosinophile** 375.

— **polymorphkernige und polynukleäre neutrophile** 376—378.

Leukocyten, verschiedene Theorien über die genetischen Beziehungen der einzelnen Arten von 395—398.

Leukosarkomatose 456—470.

— **Beziehungen der akuten Leukämie zur** 463, 464.

— — — **Lymphoidzellenleukämie Wolffs zur** 465—466.

— **Blutbefund bei** 459, 460, 462, 463.

— **Histogenese und Ätiologie der** 463.

— **und Leukämie** 467—469.

— **pathologische Anatomie und Histologie der** 460—462.

— **Unterschied der Lymphosarkomatose von der** 467.

Ligamentum latum, hornhaltige Epithelcysten im 631—633.

— — — **Beziehungen der Urniere zu den** 632.

— — **Verlagerung von Nebennierensubstanz im** 260, 624.

Lipochrome 38.

Lipom des Uterus 634—636.

Luftröhre, Epithelmetaplasien in der 713.

— **Veränderungen der bei Keuchhusten** 151, 152.

Lunge, Echinococcus der 208, 209.

— **Organisationsvorgänge in der bei entzündlichen Prozessen** 355—359.

— **Plattenepithelkrebs der** 713—714.

— **Veränderungen der bei Keuchhusten** 154—156, 359.

Lymphatischer Apparat, Primärerkrankungen des 402 ff.

— — **Zusammenhang zwischen hämatopoetischem und** 402, 403.

Lymphdrüsen, Veränderungen der bei gemischtzelliger Leukämie 414.

— — — **lymphatischer Leukämie** 427.

— — — **Leukosarkomatose** 470.

— — — **Lymphosarkomatose** 470.

— — — **Myelom** 451.

— — — **pseudoleukämischer Tuberkulose** 505—507.

Lymphgefässendothelien, Beteiligung der am Aufbau des Granulationsgewebes 324.

— — — **an der Bindegewebsneubildung** 321—324.

Lymphocyten, Entwicklung der 391, 392.

— **grosse Ehrlichs** 371.

— **Morphologie der** 370, 371.

- Lymphosarkomatose, Ätiologie der** 490, 491.
 — Ausbreitung der 486, 487.
 — Begriffsbestimmung der 481.
 — Ausgangspunkt der 488 ff.
 — Blutbefund bei 489.
 — des Knochenmarks 486.
 — Histogenese der 489, 490.
 — des Magendarmkanals 485, 486.
 — pathologische Anatomie der 482—487.
 — — Histologie der 487, 488.
 — des Rachens 484.
 — der Thymus 486.

M.

- Mähren, Verbreitung des Echinococcus in** 203.
Magen, Echinococcus des 211.
 — Epithelmetaplasien im 714, 722—734.
Mallorys Bindegewebsfaserfärbung 24.
 — Fibrinfärbung 83, 84.
 — Neurogliafärbung 55.
 — Säurefuchsinfärbung 23.
Markscheidenfärbungen 44—46.
 — nach Marchi 45, 46.
 — — Weigert 44, 45.
Mastzellen, Beziehungen der leukocytoiden Zellen zu den 311.
 — des Blutes 378, 379.
 — Charaktere der 309.
Megaloblasten, Verhältnis der Normoblasten zu den 367.
Metaplasie, Allgemeines über die Lehre von der 709, 710.
 — Bildung glatter und quergestreifter Muskulatur durch 638, 639, 648.
 — Einteilung der 735.
 — Entstehung von Gewebsheterotopien durch 553—556.
 — — Uteruslipomen und -osteomen durch 634—637.
 — experimentelle Erzeugung von 720—734.
Methylenblau methode, vitale 57, 58.
Mikrophotographie, Wert der 85—87.
Mikrotome 5, 6.
Milch, Übergang von Typhusagglutininen in die 141.
 — Verbreitung des Typhus durch die 114—116.
Milz, Cysten und Kapselhernien der 337.
 — Entodermcyste der 693.
 — Echinococcus der 209.

- Milz, Veränderungen der bei gemischt-zelliger Leukämie** 418.
 — — — lymphatischer Leukämie 427.
 — — — Leukosarkomatose 460.
 — — — Myelom 451.
 — — — Chlorom 471.
 — — — pseudoleukämischer Tuberkulose 505.
Mischgeschwülste, mesodermale, embryonale Grundlage der 641—667.
 — Entstehung der durch lokale Entwicklungstörungen 645, 646.
 — Entstehung der Kanälchen und des indifferenten Blastems der aus dem Zwischenblastem 664, 665.
 — Erklärung der Lokalisation der durch die Art der Keimversprengung 646—648.
 — Modus der Gewebersprengung in den 662, 663.
 — prinzipieller Unterschied zwischen Teratomen und 670.
 — Ribberts Hypothese über die Entstehung der der Niere aus dem Ektoderm 650—652.
 — Wilms Hypothese über die Entstehung der 641—644.
Mischinfektion, Agglutination bei 133.
 — von Typhus- und Paratyphusbakterien 139.
Müllerscher Gang, Absprengungen von Teilen des bei seiner Bildung 598, 599.
 — Beziehungen des zu den Adenomyomen des weiblichen Genitalkanals 612, 613.
 — Entwicklung des zum Genitalkanal 588.
 — Versprengung von Epithelien des 586, 587.
 — — — von im Genitalkanal bei Kindern und Föten 588 ff.
Muscoidenlarven, Vorkommen von beim Menschen 240.
Muskulatur, Echinococcus der 212.
Myelocyten, Morphologie der 875 ff.
Myelom, Auffassung des als Erythroblastom 455.
 — Blutbefund bei 450.
 — Definition des 449, 450.
 — Histogenese und Ätiologie des 453—455.
 — pathologische Anatomie und Histologie des 451—453.
Myiasis externa 240.
 — interna 241, 242.
 — intestinalis 241.

N.

- Nase, Echinococcus der 208.
 — Epithelmetaplasien in der 710, 711.
 Nebenhoden, hornhaltige Epithelcysten der 631.
 — Versprengung von Nebennierensubstanz in den 260, 624.
 Nebenniere, akzessorische 260, 261, 278, 624—630.
 — — kompensatorische Tätigkeit von 264.
 — Beziehungen der Anlage der zur Keimdrüsenanlage 627.
 — — der Geschlechtsorgane zu der 266.
 — — — zum Riesenwuchs 277.
 — blutdrucksteigernde Wirkung des Extraktes der 268, 269.
 — Blutungen der 279.
 — chemische Untersuchungen über die wirksame Substanz der 276, 277.
 — entgiftende Tätigkeit 266, 267.
 — Entwicklungsgeschichte der 258—260.
 — Einfluss der wirksamen Substanz der auf den Kohlehydratstoffwechsel 274—276.
 — — — — — auf die Muskulatur 270, 271.
 — — — — — auf das Nervensystem 270.
 — Experimente über die Lebenswichtigkeit der 261—263.
 — Funktion der 261—274.
 — — — Marksubstanz der 265, 271 ff.
 — — — Rinde der 265, 266.
 — Geschwülste der 279.
 — Histologie der Marksubstanz der 255 ff.
 — — — Rinde der 254, 255.
 — innere Sekretion der 267, 268.
 — kompensatorische Hypertrophie der 278.
 — Tuberkulose der 279, 280.
 — vergleichende Anatomie der 257, 258.
 — Verhalten der bei Anencephalie und Hydrocephalus 277, 278.
 — Versprengung von Substanz der in dem Genitalsystem 624—630.
 — Vorkommen von chromaffinen Zellen in der 256.
 — Zusammenhang zwischen Addison'scher Krankheit und Erkrankungen der 278 ff.
 Nerven, Färbungen der 43—58.
 — — vitale 57, 58.
 — Veränderungen der bei Keuchhusten 149.

- Neubildung, entzündliche, Bedeutung funktioneller Störungen für die 303, 304.
 — — — der Hyperämie für die Entstehung der 304.
 — — — physikalische Reize für die 305, 306.
 — — Einfluss von Temperaturveränderungen auf die 306.
 — — durch pflanzliche Parasiten 346.
 — — mechanische Theorie der 300—302.
 — — Organ-, vitalistische Theorie der 304, 305.
 — infektiöse 348, 349.
 Neurofibrillen, Darstellung der 56.
 Neuroglia, Färbung der 52—55.
 Niere, Befunde mesodermaler Gewebe in der von Föten 655.
 — Echinococcus der 210, 211.
 — mesodermale Mischgeschwülste der 650—658.
 — Veränderungen der bei Keuchhusten 156.
 — — — — Leukosarkomatose 461.
 Nierenbecken, Epithelmetaplasien des 716, 717.
 Nissls Methode der Ganglienzellenfärbung 50, 51.
 Normoblasten, Verhältnis der Megaloblasten zu den 367.

O.

- Oestridentlarven, Vorkommen von beim Menschen 239, 240.
 Ohr, Epithelmetaplasien im 711.
 Ophthalmia nodosa durch Raupenhaare 239.
 Opisthorchis sinensis 184.
 Orbita, Echinococcus der 207, 208.
 Organisation, pathologische 346 ff., 349, 350.
 — entzündliche Herde in der Lunge 355—359.
 — krebserregender Thromben und Emboli 353—355.
 — in Leberangiomen 350.
 — von Tänieniern 346.
 — — Trichinen 350.
 Organreste, abnorm persistente im weiblichen Genitalkanal 534 ff.
 Ornithodoros mégninialis Erreger von Ohrenerkrankungen 237.
 Orthisches Formalgemisch 7.
 Osteoblasten, Färbung von 43.

- Osteochondromyom des Uterus 637.
 Osteosklerose und Leukämie 419—422.
 Ovarialcyste, Vorkommen von Typhusbakterien in 106.
 Ovarialkystom, Annahme kongenitaler Anlage des 567—569.
 — Beziehung des Teratoms zu dem 684, 685.
 Ovarium, Abspaltungen vom Oberflächenepithel des 567.
 — Ableitung der Flimmerepithelcysten des vom Müllerschen Gang 573.
 — Echinococcus des 211.
 — Granulosazellenhaufen im 571, 572.
 — Versprengung von Nebennierensubstanz in dem 630.
 — — — Teilen des auf die Ligamente 572.
 Oxyuris vermicularis, Beziehungen des zur Appendicitis 232.
 — — Wanderungen des 233.

P.

- Pachymeningitis interna 339—341.
 Paraffinschnitte, Aufkleben von 12.
 Paragonimus westermanni 184.
 Paratyphus, Differentialdiagnose zwischen Typhus und 132, 135.
 — Serodiagnostik bei 139, 140.
 Paratyphusbakterien, Unterschied zwischen Typhusbakterien und 130—132.
 Perforationsperitonitis durch Ascariden 229.
 Peritonealepithel, Ableitung der drüsigen Bestandteile der Tuben- und Uterusadenomyome vom 614, 615.
 — Versprengung von in dem Ligamentum latum und rotundum 592, 593.
 Perikardknötchen, supravasale, Entstehung der 336—338.
 Phosphor, mikrochemischer Nachweis von 39.
 Phthirus inguinalis 237—238.
 Physoloptera caucasica 231.
 Pigment, Färbung von 37, 38.
 Plattenepithelkrebs der Gallenblase 715.
 — — Lunge 713, 714.
 — des Uterus 719.
 Plasmazellen, Eigentümlichkeiten der 309.
 — Herkunft der 310.
 Pleura, Echinococcus der 208, 209.

- Pneumonie, Histologie der bei Keuchhusten 155, 156.
 Polyblasten, Entstehung der 308, 309.
 — Rolle der bei der Bindegewebsneubildung 309.
 Pseudoleukämie 441—449.
 — Ätiologie der 448.
 — Bezeichnungen 442.
 — Blutbefund bei 442, 443.
 — Histogenese der 446—448.
 — Kombination von Tuberkulose und 445.
 — pathologische Anatomie und Histologie der 443.
 — unter dem Bilde der verlaufende Tuberkulose 502—511.
 — Wesen der 444—446.
 Pseudomyxoma peritonei nach Ruptur von Ovarialcysten 327, 328.
 — — — eines Hydrops spur. d. proc. vermiform. 323, 329.
 Pseudolymphocyten neutrophile 376.
 Psoriasis der Cervikalschleimhaut 548.

R.

- Rachen, Epithelmetaplasien im 714.
 — Lymphosarkomatose des 484.
 Rhabdomyom des Uterus 637—640.
 Riesenwuchs, Beziehungen der Nebennieren zum 277.
 Riesenzellen, Bildung von um pflanzliche und tierische Parasiten 346.
 — Entstehung der 325—327.
 Riesenzellenembolie bei Leukämie 420, 436.
 Romanowskysche Färbung 60, 62.
 Rückenmark, Echinococcus d. 207.
 Rückfallfieber, chronisches 512.
 Russland. Verbreitung des Echinococcus in 203.

S.

- Samenstrang, kernhaltige Epithelcysten d. 631.
 Sarcopsylla penetrans 239.
 Schilddrüse, Echinococcus der 208.
 Schistosomum hämatobium 184, 185.
 Schlafkrankheit, Beziehungen d. Filaria Bancrofti zur 216.
 Schleimfärbungen 34, 35.

- Schnelleinbettungsmethode von Lubarsch 11. 12.
 Sehnenfleck des Herzens, Entstehung d. 336—338.
 Sektionen gerichtliche, Mängel der 69, 70.
 Sektionstechnik, Grundsätze der 3, 4.
 — holoptische 4.
 — des Schädels 5.
 Serodiagnostik der Typhusbakterien 133—143.
 —, Verwendbarkeit der zur Differentialdiagnose von Typhus und Paratyphus 139, 140.
 Serosaepithel, Beteiligung der an der Bindegewebsneubildung 312—315.
 — Bildung drüsenartiger Schläuche aus d. 315, 614, 615.
 Speiseröhre, Lymphosarkomatose der 486.
 — Magenschleimhautinseln der 543.
 Spinalganglien, Färbung der nach Cox 51, 52.
 Status lymphaticus 403, 404.
 Staub, Verbreitung von Typhusbakterien durch den 108.
 Strongylus intestinalis 212, 213.
 Sublamin als Härtungsmittel 8.
 Sudanfärbung der Fette 28.
 Sulcus coronarius praeputii clitoridis, kongenital. Cysten in 565.
 Sulcus interlabialis, Flimmerepithelcysten und Adenokystome des 544, 565.
 Suprarenalkörper der Selachier 258.
- T.**
- Tâches bleues, verursacht durch Phthiriasis inguinalis 237.
 Taenia hominis n. sp. 190.
 — solium 191, 192.
 Taenieneier, Organisation von 346.
 Teratoid, Begriffsbestimmung der 667.
 — Stellung der Geschwülste zum 668.
 Teratom, Begriffsbestimmung der 667.
 — Beziehungen der Ovarialkystome und -papillome zum 684, 685.
 — Erklärung der Häufigkeit der Lokalisation der in den Keimdrüsen 677, 678.
 — Fischels Hypothese der Entstehung der durch Keimblätterverlagerung 691 ff.
 — Hypothese über die Genese des 671 ff.
 — Marchand-Bonnetsche Hypothese über die Entstehung des 671, 672 ff.
 Teratom, ovulogene Hypothese der Entstehung des 681—689.
 — Stellung der Geschwülste zum 668, 669.
 — tridermale Anlage der 680.
 — der Tube 688, 689.
 — Vorzüge der Blastomerenhypothese für die Erklärung der extraovariellen 682 bis 684.
 Thromben, Organisation von krebsigen 353—355.
 Tetranychus telarius als Erreger von Hautaffektionen 237.
 Thymus, Lymphosarkomatose der 486.
 Trichinella spiralis 218, 219.
 — — Eosinophile bei 219.
 — — Häufigkeit der in Deutschland und Amerika 219.
 — — Vorkommen von beim Dachs 218.
 — — Organisationsvorgänge an 350.
 Trichocephalus trichiurus Linné 217, 218.
 — — — Beziehungen der zur Appendicitis 218.
 Tube, Drüsen- und Adenombildung in der Wand der 605.
 — postfötale Drüsenverzerrungen und -wucherungen in der Wand der 608—611.
 — schleimhäutige Adenomyome der 621.
 — Teratome der 688, 689.
 — Uteradenomyome der 581, 582, 605, 606, 621.
 Tuberkulose, Kombination von Chlorom und 472.
 — — — Leukämie und 418, 419.
 — — — Pseudoleukämie und 445.
 — — — unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufend 502—511.
 — — — — — Beziehungen der Hodgkinschen Krankheit zur 510, 511.
 — — — — — Beziehungen zwischen Sarkom und 511.
 — — — — — Histiogenese der 508 ff.
 — — — — — pathologische Anatomie der 503, 504.
 — — — — — Histologie der 504—508.
 Typhus, Bedeutung der Kontaktinfektion bei 107.
 — Differentialdiagnose von Paratyphus und 132, 133.
 — Verbreitung des, durch Gemüse 114.
 — — — — den menschlichen Verkehr 101 bis 107.
 — — — — Milch 114—116.

- Typhus**, Verbreitung des durch Wasser 111—113.
 — — — Typhusbakterien in den inneren Organen bei 102—104.
Typhusbakterien, Lebensfähigkeit der im Erdboden 109, 110.
 — — — — Einfluss der Temperatur und Belichtung auf den 110.
 — Methoden zur Identifizierung der Rein-kulturen von 125, 126.
 — — zum Nachweis der, in den Fäces 120 bis 124.
 — — — — im Wasser 117—120.
 — Serodiagnostik der 133—143.
 — Übergang der auf den Fötus 106.
 — Unterscheidung der typhusähnlichen Bak-terien von den 127—143.
 — — zwischen Paratyphusbakterien und 130—132.
 — Verbreitung der in den inneren Organen Typhuskranker 103, 104.
 — — — durch Insekten 108, 109.
 — — — — Nahrungsmittel 110—116.
 — — — — Staub 108.
 — Vorkommen von in Austern 113.
 — — — — den Fäces 101, 102.
 — — — — im Blut 104, 105.
 — — — — in entzündlichen Exsudaten 106.
 — — — — in der Gallenblase 105.
 — — — — auf Gemüsen 114.
 — — — — im Knochenmark 106.
 — — — — im Harn 103, 104.
 — — — — in der Milch 114—116.
 — — — — in Ovarialcysten 106.
 — — — — bei Rindern 116.
 — — — — in Wasser und anderen Getränken 111—113.

U.

- Ultradifferenzierung** verlagelter Keimblätter 694, 695.
Uncinaria americana 222.
 — duodenale 222.
Ureier, Versprengung von 675.
Ureter, Folgen der Unterbindung eines 304.
Urnier, Beziehungen der Adenomyome des Uterus zur 603—606.
 — — — hornhaltigen Epithelcysten des Ligamentum latum und der Samen-kanälchen zur 632.
 — Entwicklung und Lage der 574—576.

- Urnier**, Seitenzweige der 578.
 — Verlagerung von Teilen der im Uterus 580, 581.
 — — — — — Mediastinum 589.
 — Versprengung von Kanälchen der in Beckenlymphdrüsen 591.
 — — — — in der Tube 590.
 — Vorkommen von Resten der in den Ligamenten 582, 583.
 — Zurückbleiben von Resten der an der hinteren Leibeswand 579 ff.
Urnierengang, Abspaltungen vom 584, 585.
Uterus, Adenomyome des 602—623.
 — Erhaltenbleiben von Epithelresten im 541, 542.
 — Hypoplasie und Differenzierungshem-mung am Epithel des 546, 547.
 — Kongenitale Erosion des 539, 540.
 — Lipom des 634—636.
 — metaplastische Knochenbildung im 636.
 — Osteom und Chondrom des 636, 637.
 — postfötale Drüsenverzerrungen und -Wu-cherungen in der Wand des 608—611.
 — Psammokarzinom des 719.
 — Rhabdomyom des 637—640.
 — Verlagerung von Urnierenresten im 580, 581.
 — Verlauf des Gärtnerischen Ganges im 535.
 — Vorkommen von epithelialer Schläuche und Cysten in der Wand des fötalen 594—597.

V.

- Vagina**, Adenofibromatose der 560.
 — Befund verschiedenartiger Gewebe in der von Neugeborenen 659, 660.
 — Cysten und Drüsen der 542, 543, 548, 600.
 — Epithelversprengungen in der 597, 598.
 — fötale Schleimdrüsen der 559, 561, 600.
 — — — — Entstehung der durch Ver-sprengung 562, 563.
Verwachsungen bindegewebige, Entstehungsbedingungen von 316, 317.
Vorhärtung in Formol 6.
Vornier, Befunde von Resten der 589.
Vulva, Nävi und Melanome der 566.
 — Schweißdrüsenadenome der 565.

W.

- Wanderzellen, endotheliale, Rolle der bei der Bindegewebsneubildung 321.
 — — — — Gefässneubildung 325.
 — primäre, gemeinschaftliche Abstammung der roten und weissen Blutkörper von 388, 389.
 Wasser, Verbreitung des Typhus durch das 110—113.
 — Methoden zum Nachweis der Typhusbakterien im 117—120.
 Weigerts Elastinfärbung 24—27.
 — — Modifikationen der 25, 26.
 — — Kombination von anderen Spezialfärbungen mit 26, 27.
 — — Theorie der 26.
 — Fibrinfärbung 33.
 — Markscheidenfärbung 44, 45.
 — Neurogliafärbung 52—55.
 Wolffscher Gang s. Urnierengang.
 — Körper s. Urniere.
 Wurmfortsatz, Pseudomyxoma peritonei nach Ruptur des 329.

Z.

- Zellen, chromaffine 59, 256, 258, 272, 273, 280, 286.
 — — blutdrucksteigernde Wirkung der 272, 273.
 — — Veränderungen der bei Addison-scher Krankheit 280, 281.
 — — Vorkommen der in der Karotisdrüse 256.
 — — — — — Nebenniere 256.
 — — — — — im Sympathicus 257.
 — leukocytoide, Beteiligung der an der Bindegewebsneubildung 321.
 — — Beziehungen der Klastmatocyten zu den 311.
 — — — — Mast- und Plasmazellen zu den 311.
 — — Bildung der 310.
 — Ultradifferenzierung verlagterter 697.
 Zentralnervensystem, Veränderungen des bei Keuchhusten 150.
 — — — — lymphatischer Leukämie 428.
 — — — — Leukosarkomatose 461.

Die Herren Professoren Dr. Lubarsch (Gross-Lichterfelde) und Ostertag (Berlin) richten als Herausgeber der „**Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere**“ an die Verfasser von Arbeiten allgemein pathologischen, bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Inhalts die Bitte, das Unternehmen durch Übersendung von Separat-Abdrücken ihrer Arbeiten freundlichst zu unterstützen.

Arbeiten tierpathologischen Inhalts bittet man an Herrn Prof. Dr. Ostertag in Berlin N.W., Tierärztliche Hochschule, alle anderen an Herrn Prof. Dr. Lubarsch in Gross-Lichterfelde bei Berlin, Bellevue-Strasse 40, zu senden.

Fig. 1.

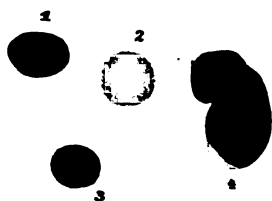


Fig. 2.

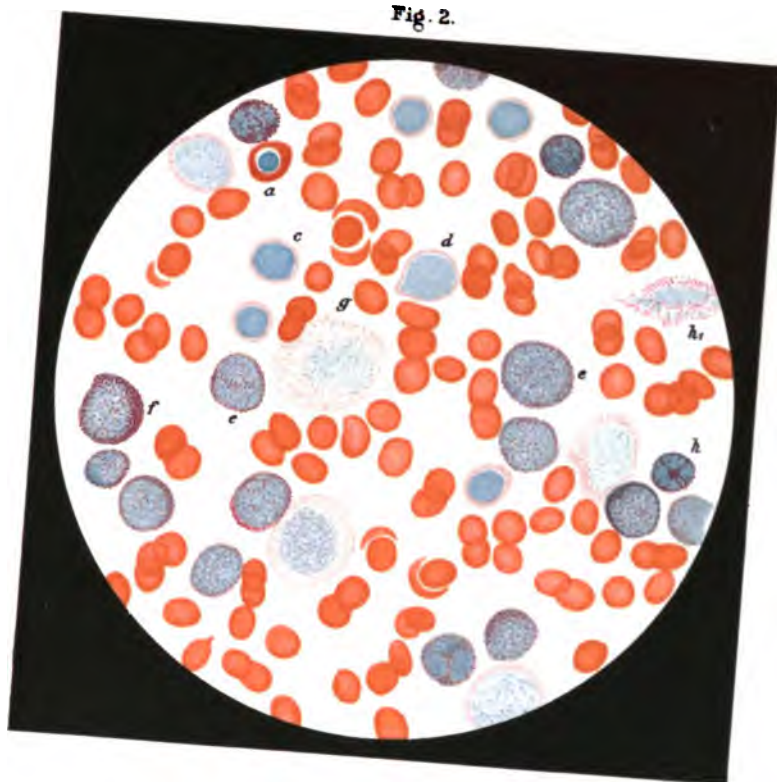


Fig. 3.



Fig. 4.

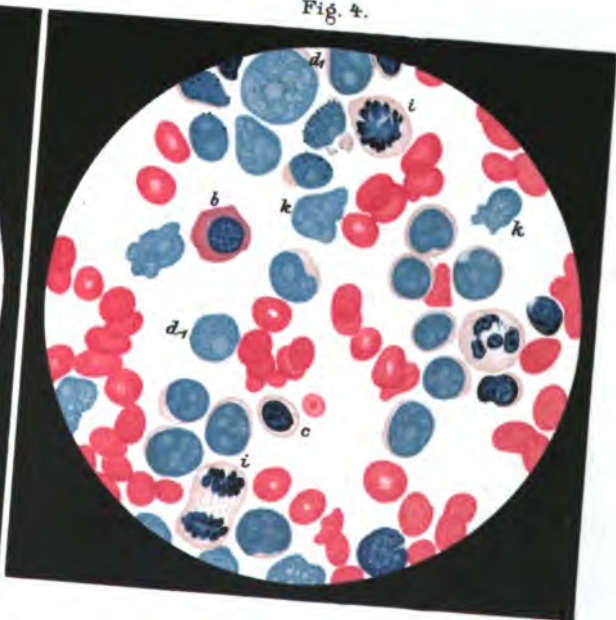


Fig. 5.

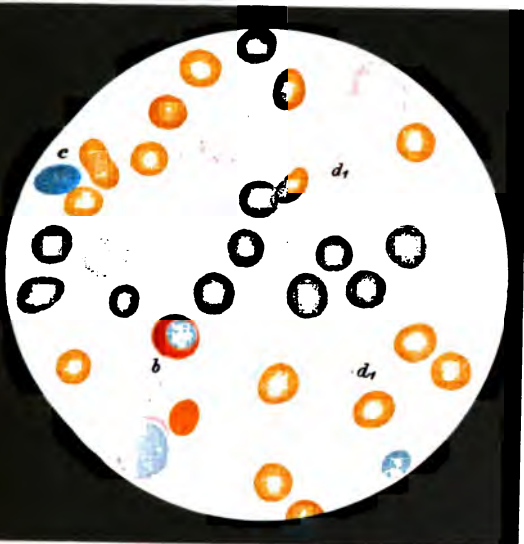


Fig. 6.

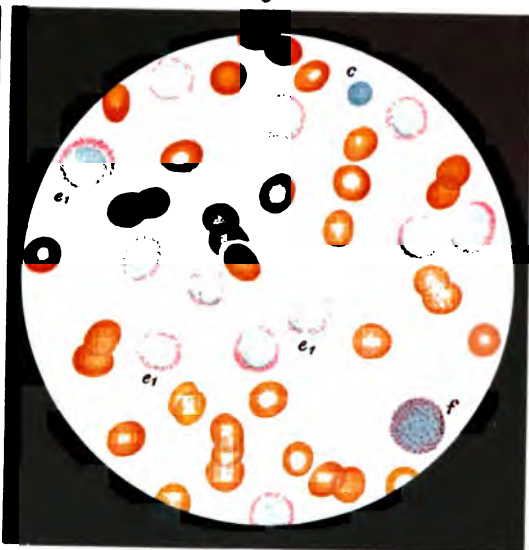


Fig. 7.



Fig. 8.

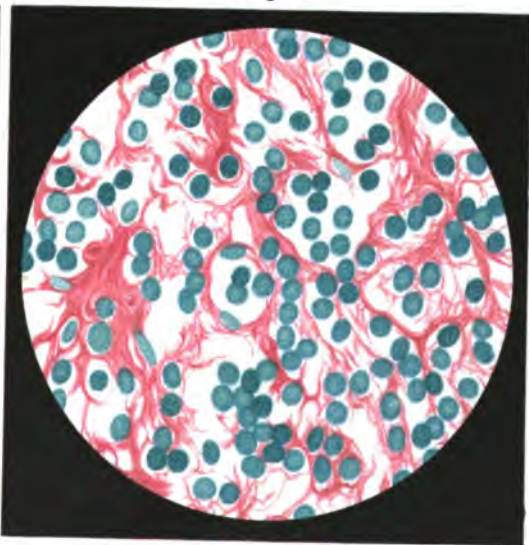


Fig. 9.

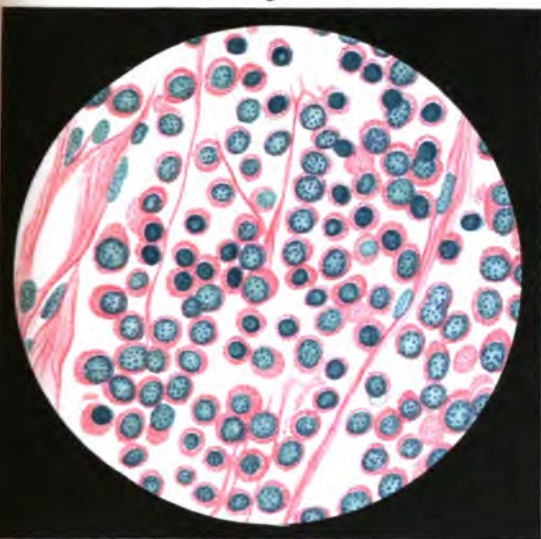


Fig. 10.

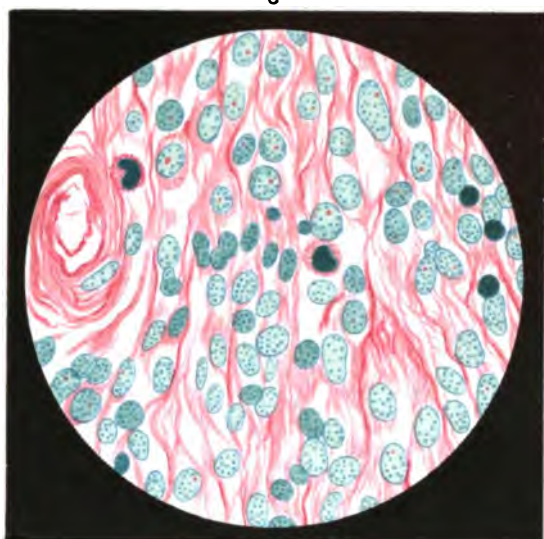


Fig. 11.

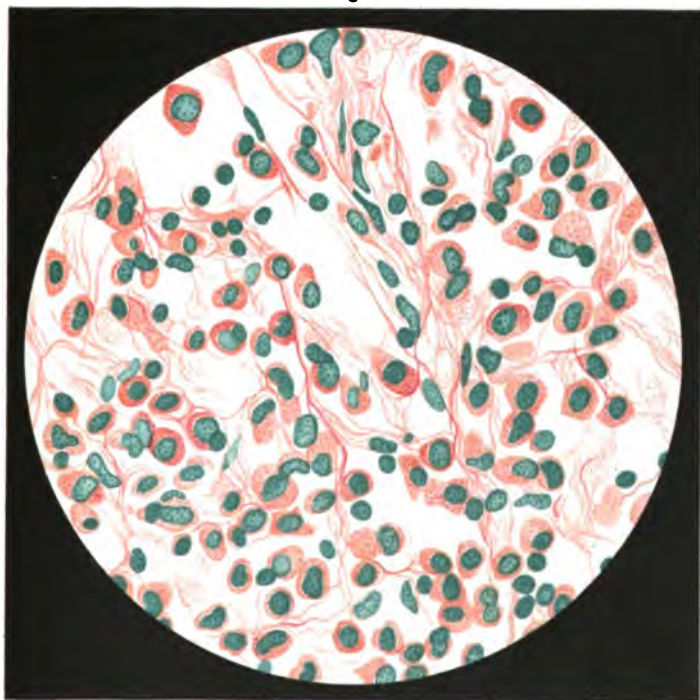




Fig. 12.

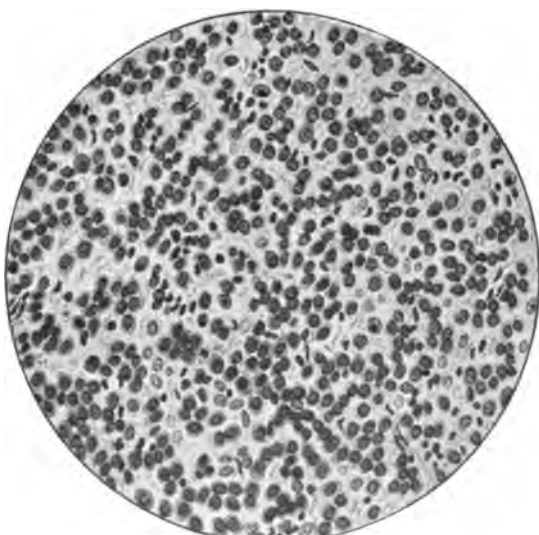


Fig. 13.

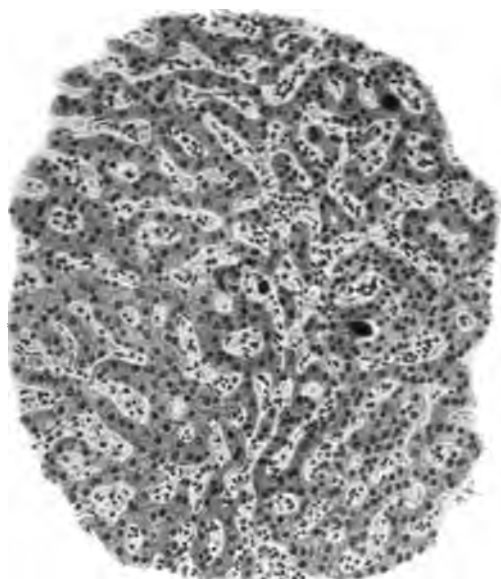


Fig. 14.



Fig. 15.

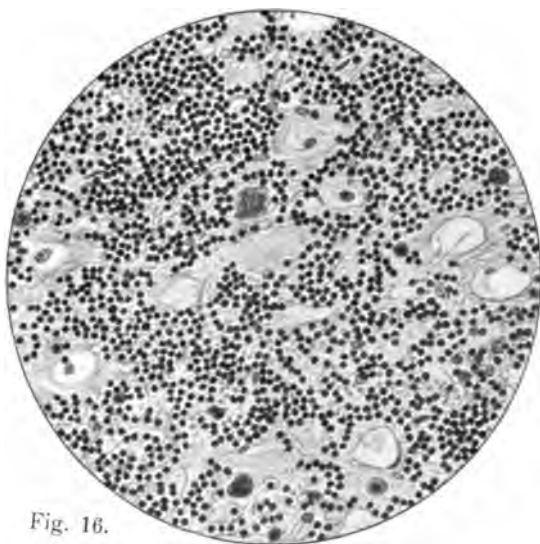


Fig. 16.



Fig. 17.

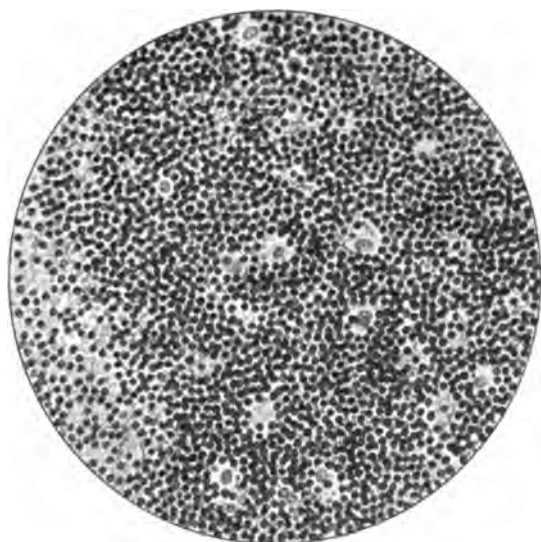


Fig. 18.

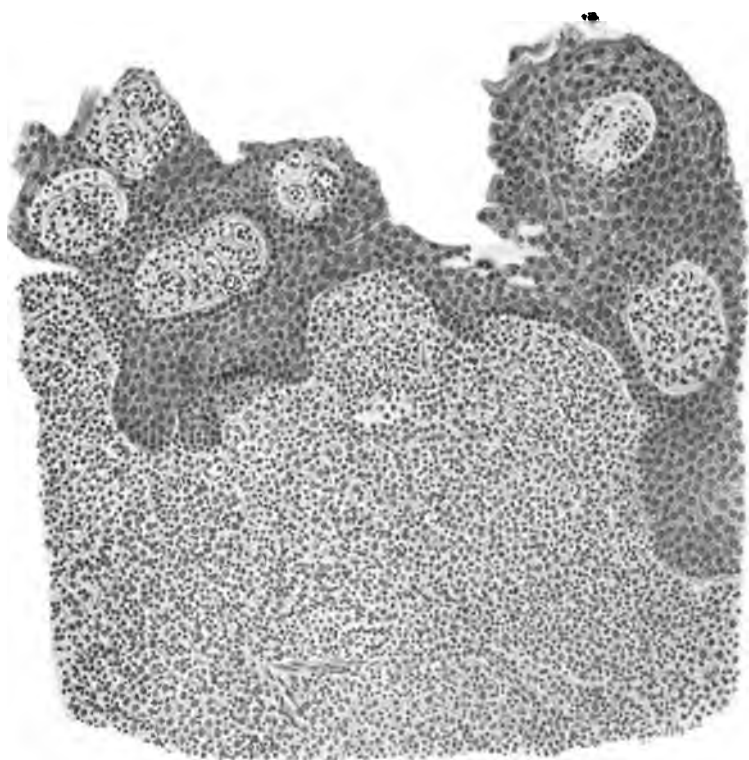


Fig. 19.

.

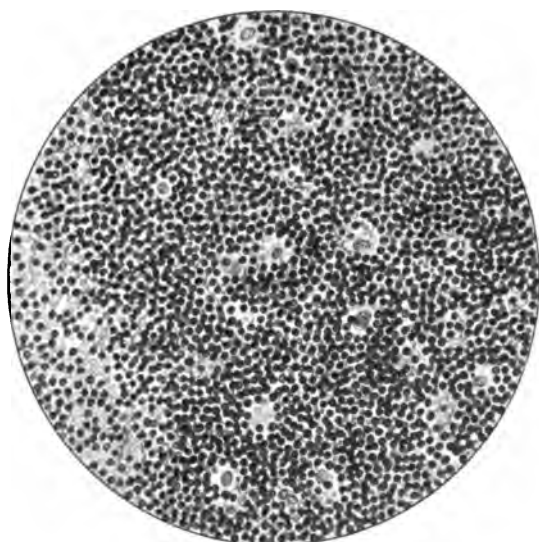


Fig. 18.

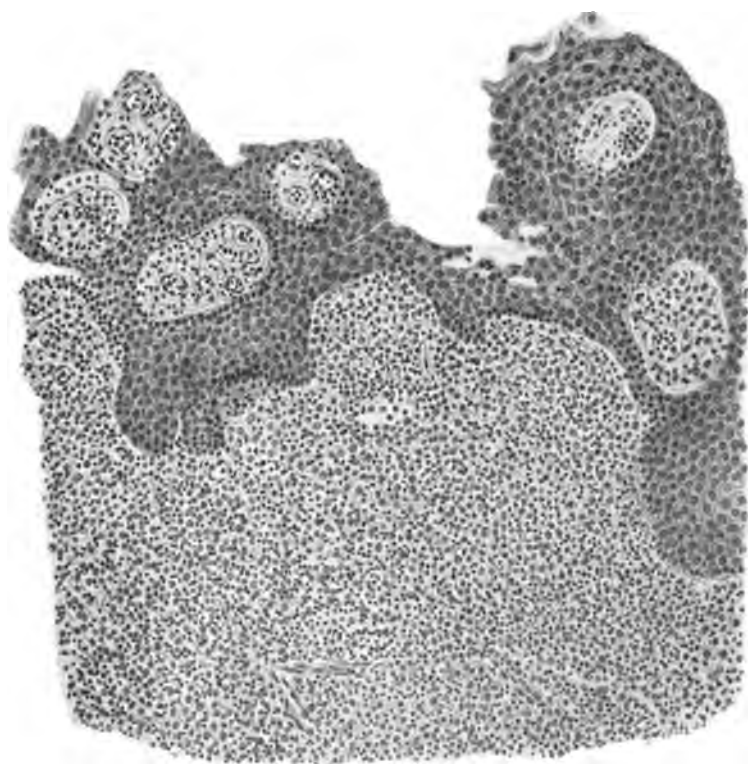


Fig. 19.

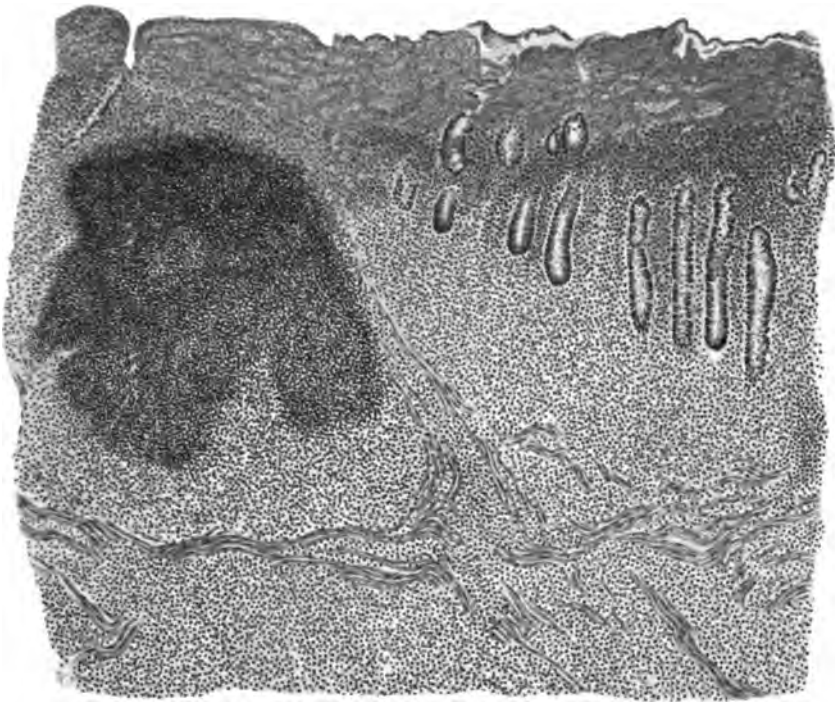


Fig. 20.

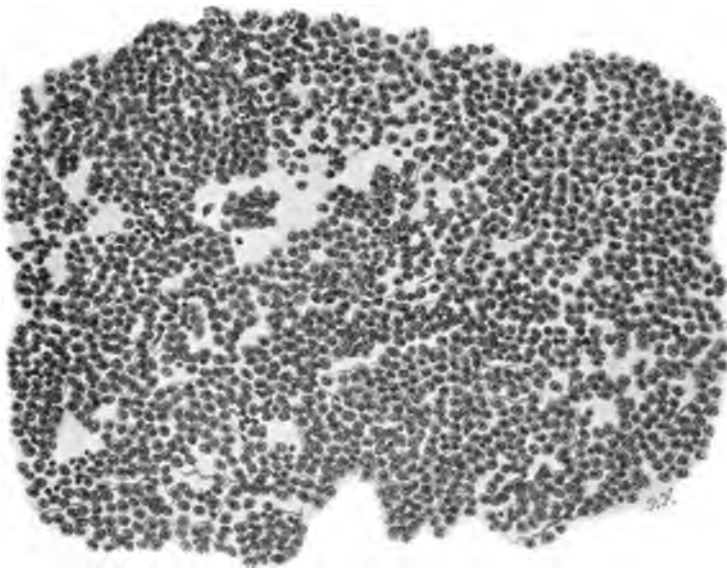


Fig. 21.

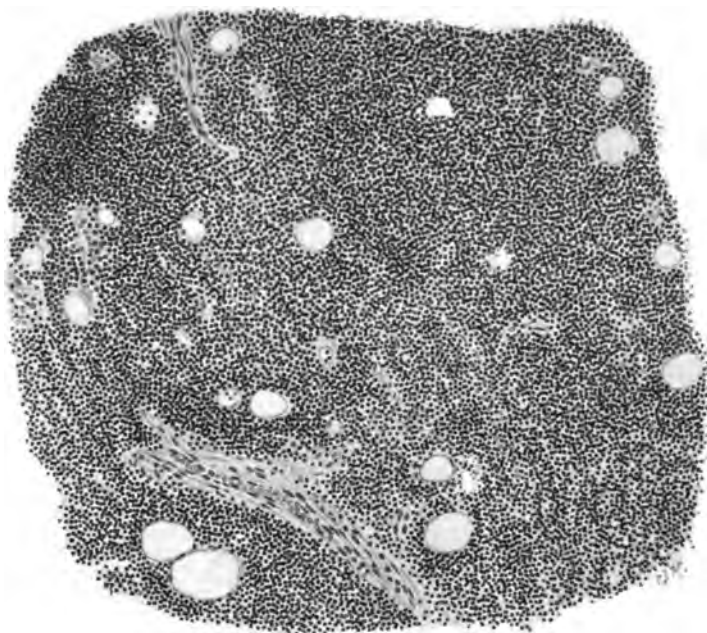


Fig. 22.

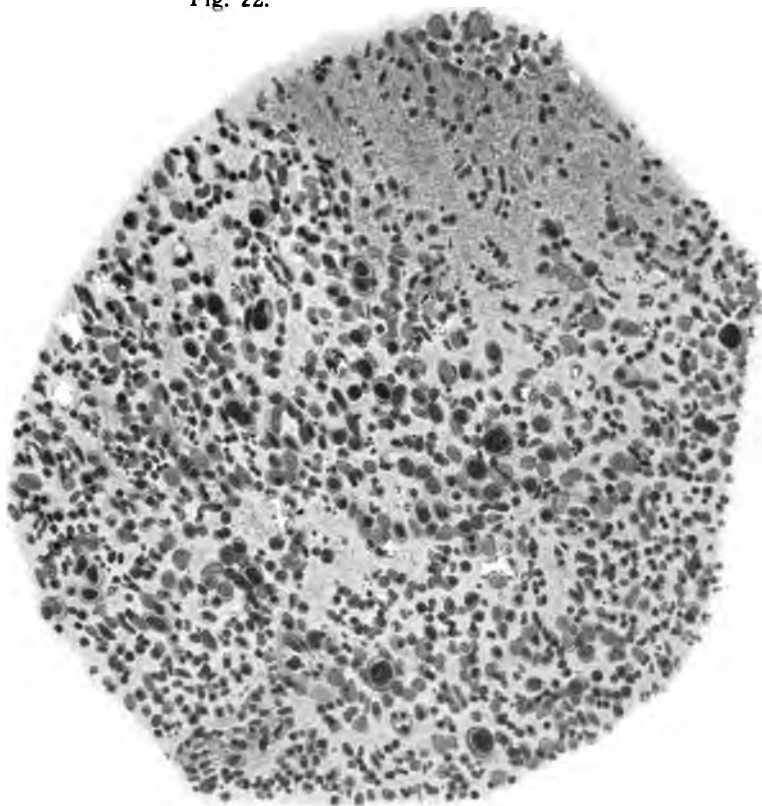


Fig. 23.



Fig. 24.

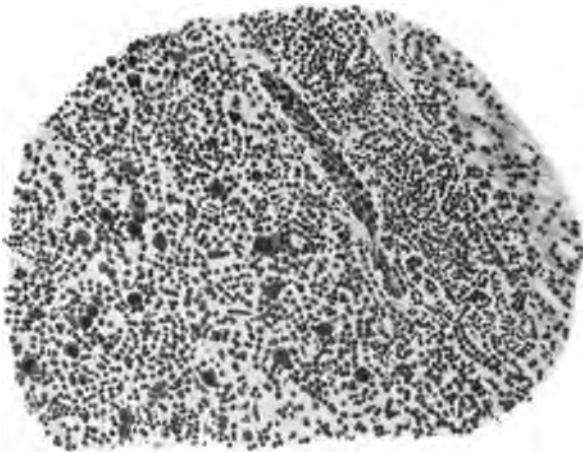
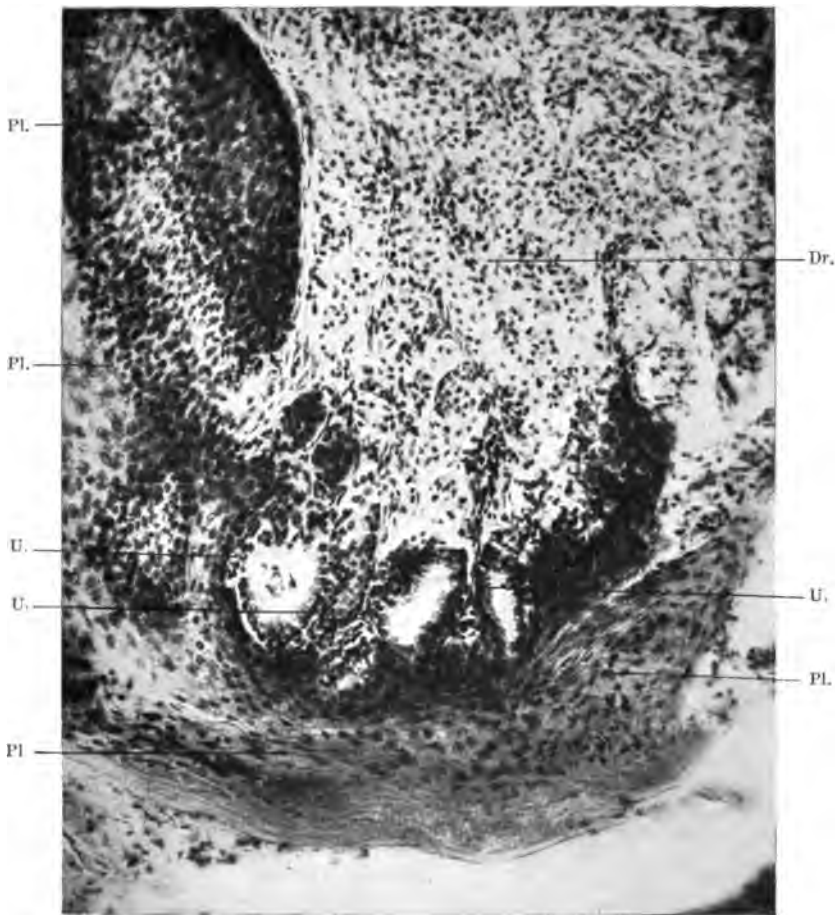


Fig. 25.



Fall I. Fig. 1.

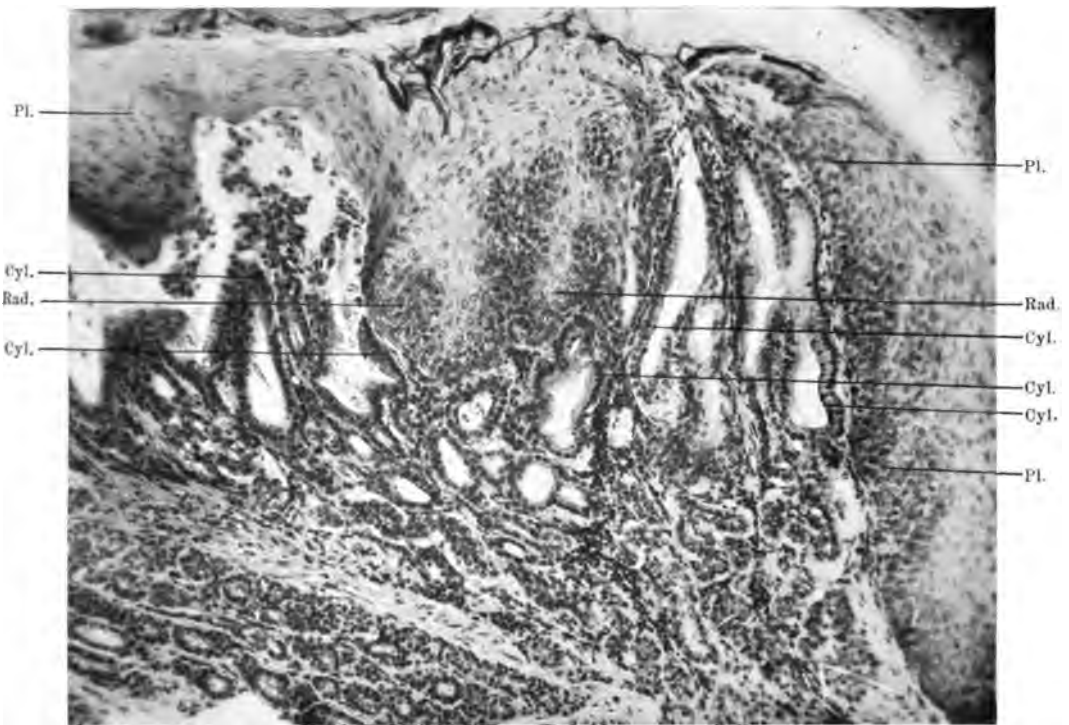
Echte epitheliale Metaplasie im Magen eines Kaninchens.

Operationsnummer 27. Bausch und Lomb. Okular 2. Objektiv $\frac{1}{2}$ Zoll. Vergrößerung 325 mal. Photographiert von Dr. W. H. Knap.

Erklärung: Dr. = Magendrüse.

Pl. = Plattenepithelschicht.

U = Umwandlung von Drüsenepithel in Plattenepithel.



Fall I. Fig. 2.

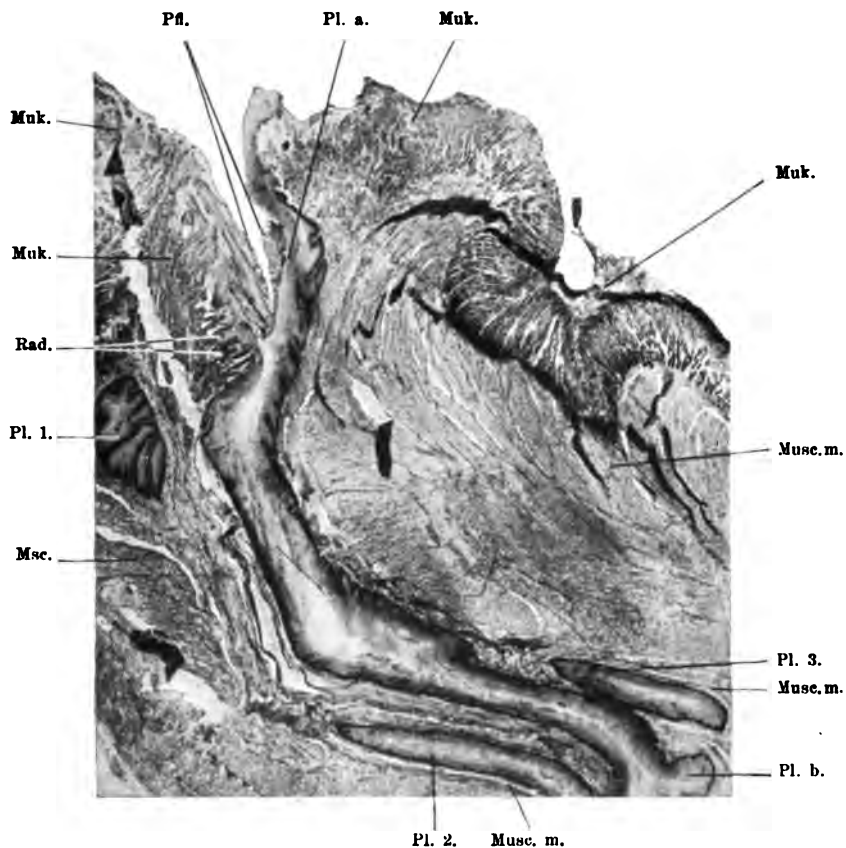
Echte epitheliale Metaplasie im Magen eines Kaninchens.

Operationsnummer 32. Bausch und Lomb. Okular 2. Objektiv $\frac{1}{2}$ Zoll. Vergrößerung 250 mal.
Photographiert von Dr. W. H. Knap.

Erklärung: Pl. = Plattenepithelschicht.

Rad. = Wurzeln des Epithelzapfens in einigen Drüsen der Mukosa.

Cyl. = Erweiterte Drüsen in nächster Umgebung der metaplastischen Partien
(Rad.) mit sehr hohem Zylinderepithel.



Fall II. Fig. 3.

Echte epitheliale Metaplasie im Magen eines Kaninchens.

Operationsnummer 32. Bausch und Lomb. Objektiv 3 inkl. Vergrößerung 30 mal.
Photographiert von Dr. W. H. Knap.

Erklärung: Pfl. = Pflanzenreste.

Pl. a und b = Plattenepithelschicht. Anfang und Ende.

Pl. 1, 2, 3 = Zweige des Epithelzapfens.

Rad. = Wurzeln des Epithelzapfens in Drüsen der Mukosa.

Muk. = Mukosa.

Musc. m. = Muscularis mucosa.

Msc. = Muscularis.

S. = Serosa.

R. = Rest der Muscularis.

**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

**RENEWED BOOKS ARE SUBJECT TO IMMEDIATE
RECALL**

LIBRARY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA, DAVIS

Book Slip-55m-10,'68(J4048a8)458—A-31/5